To be returned to

UNIVERSITY OF LONDON LIBRARY DEPOSITORY.

SPRING RISE,

EGHAM,

SURREY.

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welMOmec
Call No.

ZEITSCHRIFT

FÜR

HYGIENE

UND

INFECTIONSKRANKHEITEN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. R. KOCH, UND DR. C. FLÜGGE,

GEH. MEDICINALRATH UND DIRECTOR DES INSTITUTES FÜR INFECTIONSKRANKHEITEN ZU BERLIN.

O. Ö. PROFESSOR UND DIRECTOR DES HYGIENISCHEN INSTITUTES DER UNIVERSITÄT BRESLAU.

SECHZEHNTER BAND.

MIT ZAHLREICHEN ABBILDUNGEN IM TEXT UND DREIZEHN TAFELN.

LEIPZIG,

VERLAG VON VEIT & COMP.

1894.

3890

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Inhalt.

Seite

W. Kruse und A. Pasquale, Untersuchungen über Dysenterie und Leberabscess. (Hierzu Tafel I—VI.) 1

Moritz Traube, Einfaches Verfahren Wasser in grossen Mengen keimfrei zu machen 149

C. Piefke, Ueber die Betriebsführung von Sandfiltern auf Grundlage der zur Zeit gültigen sanitätspolizeilichen Vorschriften. (Hierzu Taf. VII—XI.) . 151

Jean Schäffer, Ueber den Desinfectionswerth des Aethylendiaminsilberphosphats und Aethylendiaminkresols, nebst Bemerkungen über die Anwendung der Centrifuge bei Desinfectionsversuchen 189

E. Klein, Beobachtungen über die Cholera in England 249

E. von Esmarch, Ueber Sonnendesinfection 257

R. Pfeiffer, Studien zur Choleraätiologie 268

Issaeff, Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera . . . 287

Kolle, Beiträge zu den experimentellen Cholerastudien an Meerschweinchen . 329

Zenthöfer, Ueber das Verhalten der Choleraculturen in Hühnereiern 362

H. Kossel, Zur Frage der Pathogenität des Bacillus pyocyaneus für den Menschen 368

Schild, Eine Typhusepidemie mit nachweisbarer Entstehungsursache und die Diagnose des Typhusbacillus mittels Formalin 373

Claudio Fermi und Leone Pernossi, Ueber das Tetanusgift 385

W. Kedrowski, Ueber zwei Buttersäure producirende Bakterienarten 445

R. Stern, Ueber die Wirkung des menschlichen Blutserums auf die experimentelle Typhusinfection 458

Basil Kluczenko und Ludwig Kamen, Die Cholera in der Bukowina i. J. 1893. (Hierzu Tafel XII u. XIII.) 482

H. Leo und R. Sondermann, Zur Biologie der Cholerabacillen 505

B. Körber, Studien über die Vertheilung der Bakteriencolonieen in Esmarch'schen Rollröhrchen 513

London School of Hygiene & Tropical Medicine
LIBRARY
13 MAY 1925

Untersuchungen über Dysenterie und Leberabscess.[1]

Von

Dr. **W. Kruse,**
Assistenten des hygienischen Instituts in Breslau, ehem. Vorsteher des bakteriolog. Laboratoriums der Zoolog. Station zu Neapel.

und

Dr. **A. Pasquale,**
Stabsarzt der Königl. Italien. Marine
und
Privatdocent an der Universität in Neapel.

(Hierzu Taf. I—VI.)

I. Einleitung.

Die vorliegenden Untersuchungen verdanken ihren Ursprung einer Forschungsreise, die wir im Spätsommer und Herbst des Jahres 1892 nach Egypten unternommen haben. Ueber den äusseren Verlauf dieser Expedition ist schon an anderer Stelle [2] berichtet worden.

In erster Linie sind für die Richtung unserer Studien Gesichtspunkte ätiologischer Natur bestimmend gewesen.

Das klinische Bild der Ruhr weicht in vielen Beziehungen von dem für die meisten Infectionskrankheiten typischen ab. Dass eine, wenn auch beschränkte, Uebertragbarkeit der Ruhr von Person zu Person und von Ort zu Ort bestände, dafür fehlte es von Alters her nicht an Zeugnissen, indessen wurde dieselbe von manchen Seiten ganz geleugnet, von anderen nur für die epidemische, nicht für die sporadische und endemische Form der Krankheit zugegeben. So erklärt es sich, dass die Auffassung der Dysenterie als einer Infectionskrankheit bis in die neueste Zeit nicht allgemeine Anerkennung gefunden hat. Trotzdem hat es, seitdem die Vorstellung, dass die infectiösen Erkrankungen auf den Parasitismus niederster Lebewesen zurückzuführen seien, Fuss gefasst hat, nicht an Untersuchungen gemangelt, die auch für die Dysenterie den Nachweis solcher Mikroorganismen erstrebten.

[1] Eingegangen am 22. August. 1893.

[2] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1893. Nr. 15 u. 16 und *Giornale Medico dell'Esercito e della Marina.* 1893.

Wenn wir von Hallier absehen, der wie für andere Infectionen, so für die Ruhr die Krankheitserreger hat ausfindig machen wollen, so ist an erster Stelle hier Basch zu nennen. Derselbe beschreibt den Befund bei Autopsieen von Dysenteriefällen, die er während des mexikanischen Krieges zu machen Gelegenheit hatte. Nach dem Verfasser war die Mucosa und Submucosa im Dick- und ebenso im Dünndarm von langen Pilzfäden und runden Elementen, die er auch abbildet, durchsetzt. Ueber die Bedeutung dieser Organismen spricht sich Basch nicht aus.

Rajewsky, der in Strassburg arbeitete, hatte offenbar über ein grosses Leichenmaterial zu verfügen und verwerthete dasselbe vielseitiger. Wenn er auch in seiner Mittheilung nur von Diphtherie des Darmcanales spricht, so werden wir hierunter wohl wesentlich echte Dysenterie zu verstehen haben und zwar die epidemische Form derselben. Rajewsky constatirt sowohl im körnigzerfallenen als im unveränderten Gewebe der erkrankten Theile Mikrokokken und Bakterien, im ersten Fall als Colonieen, im zweiten nur in vereinzelten Exemplaren. Einspritzung bakterienhaltiger Flüssigkeit, über deren Gewinnung der Autor übrigens keine besonderen Angaben macht, in's Blut von Thieren erzeugt allein keine Diphtherie des Darmes, ebenso wenig Einspritzung einer dünnen Ammoniaklösung in den Darm selbst; positiv ist dagegen das Resultat, wenn beide Eingriffe nebeneinander ausgeführt werden. Nach Ansicht Rajewsky's ist also eine Vorbereitung der Gewebe nöthig, um eine Einwirkung der Bakterien auf letzteres zu erzielen. Wir werden weiter unten sehen, dass die Experimente, die diesem Raisonnement zur Grundlage dienten, von anderer Seite gewichtige Anfechtungen erfuhren.

Woodward, der das grossartige Material von Dysenterieen aus dem amerikanischen Bürgerkriege zu bearbeiten hatte, macht betreffs des Vorkommens von Bakterien im erkrankten Darm ähnliche Bemerkungen wie der vorgenannte Autor. Namentlich sind es in Ketten angeordnete Kokken, die oft geradezu massenweise sich vorfinden. Durch trefflich gelungene Photographieen von Schnitten werden diese Angaben erläutert. Von einer specifischen Bedeutung der Mikroorganismen ist Woodward nichts weniger als überzeugt. Nach ihm handelt es sich vielmehr um secundäre Einwanderung ziemlich unschuldiger Art in das veränderte Gewebe.

Auch ein späterer Untersucher, Schäfer, der zwar nur zwei Fälle von Dysenterie, einen primärer, einen anderen secundärer Entstehung (Koprostase) studiren konnte, ist der Ansicht, dass die von ihm im kranken Gewebe gefundenen Bakterien, Stäbchen und Kokken, die sich beide mittels der Gram'schen Methode nachweisen liessen, nur als accidentelle Eindringlinge zu betrachten seien. Nach ihm deutet schon der Umstand,

dass sie nur in verhältnissmässig oberflächlichen Schichten der Darmwand anzutreffen seien, darauf hin.

Zuversichtlich spricht sich dagegen Prior für die ätiologische Rolle der Kettenkokken, die er in zwei sporadischen Fällen von Ruhr in den Stühlen der Kranken und in einem dritten nach Erysipel secundär entstandenen Falle in der Darmwand gefunden hatte, aus. Der Autor beruft sich hierbei auf ähnliche Beobachtungen, die Ziegler bereits publicirt hatte.

Letzterer Autor constatirte bei zwei kleinen Ruhr-Epidemieen, die er in Freiburg, bezw. im Canton Zürich beobachtet, in den nekrotischen sowohl wie in den noch relativ intacten Theilen der Darmwand Mikrokokken, die er für die Ursache des Processes hielt.

Petrone hat nur einen Ruhrkranken untersucht. Die von diesem stammenden Stühle, die, wie mikroskopische Präparate bewiesen, sehr zahlreiche Kokken enthielten, benutzte er zu Injectionen in's Rectum von zwei Hunden. Beide erkrankten an typischer Dysenterie. In der 7. bezw. 9. Woche wurden sie getödtet; die Autopsie ergab eine diphtherische, ulceröse Erkrankung des Dickdarmes und Massen von Kokken in den kranken Theilen. Da Verfasser durch Injection von Ammoniaklösung und Faulflüssigkeit bei je zwei Hunden anders geartete Affectionen erzielte, betrachtet er die Dysenterie als eine specifische übertragbare Infection.

Viel gründlicher waren die Untersuchungen Besser's über die künstliche Erzeugung der Dysenterie; sie schlossen sich an eine heftige Epidemie diphtherischer Ruhr, die in Dorpat gewüthet hatte. Die directe Untersuchung der Fäces in Bezug auf specifische Mikroorganismen ergab ein negatives Resultat, ebenso die Uebertragung dysenterischer Stühle in das Rectum verschiedener Thiere. Auffallend ist hier nur, warum diese Art der Einverleibung nicht auch an Katzen versucht wurde, die sich doch, wie aus den späteren Experimenten hervorging, als sehr geeignete Versuchsthiere erwiesen. Wurde den Thieren vor der Einspritzung der Fäces eine Injection von 9 procentiger Ammoniaklösung gemacht, so gelang es allerdings, eine Darmdiphtherie hervorzurufen. Freilich war dazu, wie der Autor gegenüber Rajewsky betont, schon die Einführung des Ammoniak für sich allein genügend. Fütterung mit Ruhrstühlen erzeugte keine specifische Erkrankung. Bessere Resultate ergaben zwei andere Versuchsreihen, in denen mit Hülfe von Culturen — es waren immer Mischculturen in flüssigen Nährmedien — die Infection versucht wurde. Dies günstige Ergebniss scheint wesentlich dadurch erzielt worden zu sein, dass der Autor eine andere Thierspecies, nämlich die Katze, zu seinen Experimenten heranzog. Culturen vom Blut Ruhrkranker in Bouillon und von Ruhr-

stühlen in Schlamm (!) erzeugten regelmässig bei Injection in's Rectum eine diphtherische Dickdarmentzündung. Dieselbe liess sich durch Culturen aus dem Blut der kranken Katzen auf andere Katzen weiter übertragen. Wesentliche Bestandtheile der Culturen waren Kettenkokken, die sich auch in den erkrankten Partieen des Katzendarmes mikroskopisch nachweisen liessen. Besser glaubt sich berechtigt, diese Kokken als Erreger der Dysenterie anzusprechen.

Auch Bochefontaine bediente sich, übrigens ohne von den ebengenannten Versuchen Kenntniss zu haben, des Experimentes, um über die Entstehung der Dysenterie in's Klare zu kommen. So spritzte er in einer ersten Versuchsreihe dysenterische Fäces, die eine Menge von Kokken und anderen Mikroorganismen enthielten, Hunden und Meerschweinchen unter die Haut. Abscesse und Tod ohne Dysenterie waren die Folgen, wenn solche überhaupt eintraten. Zweitens wurde die Einführung in den Magen versucht, einige Male mit dem Resultate, dass der Tod, doch ohne specifische Läsionen, erfolgte. Der dritte Modus, der der Einspritzung in's Rectum, erwies sich als völlig unwirksam. Man sieht, positive Schlüsse waren nicht aus diesen Experimenten zu ziehen.

Während von den oben genannten Autoren wesentlich Kokken als in Beziehung zu der Ruhr stehend angesehen werden, folgen jetzt eine Reihe von Forschern, die Bacillen als Krankheitserreger in Anspruch nehmen, freilich mit sehr verschiedener Berechtigung.

Condorelli-Maugeri und Aradas fanden bei Gelegenheit einer Ruhrepidemie in den Fäces der Kranken, nicht dagegen in dem Blut und in der Darmwand selbst einen Bacillus, den sie trotz völlig ungenügender Charakterisirung für specifisch hielten. Ein Grund mehr zu Gunsten dieser Ansicht schien es ihnen, dass sie denselben Mikroorganismus auch aus dem Wasser eines Brunnens, der von einigen Ruhrkranken benutzt worden war, isolirt zu haben glaubten.

Nach Klebs finden sich bei diphtherischer Dysenterie im Grunde der Lieberkühn'schen Drüsen, selten in der eigentlichen Mucosa und Submucosa, kurze Bacillen. Auf Gelatineplatten wachsen dieselben nach dem Verfasser zu kleinen, nicht verflüssigenden Colonieen heran. Experimente an Hunden und Kaninchen mit diesen Mikroorganismen blieben erfolglos.

Orth macht nur für einen Fall von diphtherischer Ruhr die Angabe, tief im erkrankten Gewebe feine Stäbchen gefunden zu haben.

Ziegler beschreibt ebenfalls in einer späteren Auflage seines Lehrbuchs feine Bacillen, die er in den Lieberkühn'schen Drüsen und in der darunter liegenden Schleimhaut gesehen hat.

Chantemesse und Widal konnten bei fünf Fällen von Tropendiarrhöe, und zwar bei vier aus den Fäces und bei einem auch aus der Darmwand, der Milz und den Mesenterialdrüsen einen wenig beweglichen, kurzen Bacillus isoliren, der Anilinfarben schlecht annahm, keine Sporen bildete, auf Gelatineplatten in concentrisch gezeichneten Colonieen wuchs, die Gelatine dabei nicht verflüssigte und trockene gelbe Rasen auf Kartoffeln entwickelte. Uebertragungsversuche mit Reinculturen, die an Meerschweinchen per os, durch Injection in den Darm nach Laparotomie und intraperitoneal vorgenommen wurden, ergaben ein gewisses pathogenes Vermögen des gefundenen Bakteriums, auf den ersten beiden Infectionswegen sogar Ulcerationsbildung. Leider sind die Mengen, die nöthig waren, um eine Erkrankung herbeizuführen, nicht angegeben; auch sonst genügt die Darstellung nicht, um den specifischen Charakter des Mikroorganismus wahrscheinlich zu machen, oder ihn überhaupt nur von ähnlichen Bakterien, die es in Menge giebt, zu differenziren.

In zwei Fällen einheimischer Dysenterie isolirten Marfan und Lion aus den Mesenterialdrüsen, der Pericardialflüssigkeit und dem Blute des linken Herzens das Bacterium coli commune. Aus der Darstellung ist nicht ersichtlich, auf welche Charaktere die Autoren diese Diagnose stützten. Bei der grossen Zahl verschiedener Mikroorganismen, die heutzutage unter diesem Namen zusammengeworfen werden, ist eine bis in's Einzelne gehende Beschreibung durchaus nöthig.

Bei einer Ruhr-Epidemie in Oberitalien hatte Maggiora Gelegenheit, in 20 Fällen die Fäces mikroskopisch und in 11 Fällen auch bakteriologisch zu untersuchen, ohne jedoch eine Autopsie machen zu können. Es fand sich regelmässig das Bacterium coli commune in reichlicher Menge, sehr häufig daneben Proteus vulgaris, seltener Eiterstaphylokokken, Bacillus fluorescens liquefaciens und Bacillus pyocyaneus. Verfasser spricht die Vermuthung aus, dass vielleicht das Bacterium coli eine abnorme Virulenz angenommen und die beschriebene Ruhrepidemie verursacht habe. Zu bedauern ist, dass Maggiora das von ihm gefundene Colonbakterium nicht näher beschreibt, und ferner, dass er die bakteriologische Prüfung, wie es scheint, nur mit Hülfe von Gelatineplatten ausgeführt. Einen positiven Werth kann man darum diesen Untersuchungen kaum zuschreiben.

Günstigeres Material hatte Ogata zu seiner Verfügung. In einer Epidemie von Dysenterie, wie sie in Japan sich jedes Jahr wiederholen, konnte er 13 mal die Fäces von Kranken, einmal auch die Gewebe einer Leiche untersuchen. In allen Fällen wurden durch Culturen aus den Fäces (auch wieder nur Gelatineplatten) kurze Bacillen gefunden, die sich nach der Gram'schen Methode entfärbten und die Gelatine

nicht verflüssigten, in 11 von den 13 Fällen, sowie aus den Geschwüren der Leiche wurden daneben kurze, feine, bewegliche Bacillen constatirt, die durch die Gram'sche Methode sich färben liessen und die Gelatine verflüssigten. Der mikroskopische Befund ergab übereinstimmend das Vorhandensein dieser letzten Organismen in den Fäces und in dem erkrankten Gewebe der Darmwand. Da dieselben zudem für Mäuse, Meerschweinchen und Katzen pathogen waren und speciell im Dickdarm ähnliche geschwürige Processe verursachten, wie die in der menschlichen Leiche gefundenen, steht Verfasser nicht an, die isolirten Mikroben für die Erreger der japanischen Dysenterie zu halten.

Von Babes ist nicht ein einziges, sondern eine ganze Reihe von Bakterien bei der Dysenterie beschrieben worden. Es sind darunter Streptokokken, dem Proteus vulgaris, Cholera- und Typhusbacillus ähnliche Mikroorganismen. Die Thatsache, dass diese Bakterien sich auch zum Theil in den inneren Organen, wie Milz und Mesenterialdrüsen vorfinden, deutet Verfasser mit Recht nicht ohne Weiteres als Beweis dafür, dass sie die primäre Ursache der Darmaffection seien.

Hiermit wäre die Liste derjenigen Autoren, die Beiträge zu der Frage liefern, ob Bakterien bei der Entstehung des Ruhrprocesses in Betracht kommen, erschöpft. Schon zu einer Zeit, als die Bakteriologie kaum begonnen hatte sich zu entwickeln, wurde durch Lösch die Aufmerksamkeit auf eine andere Art von Parasiten gerichtet, auf die zur Protozoënclasse zu rechnenden Amöben. In Petersburg erkrankte ein Arbeiter im Sommer 1871 und zwei Jahre darauf noch einmal an einer sehr hartnäckigen dysenterieähnlichen Affection. In den Schleimklümpchen der Stühle fanden sich monatelang Amöben, die im kugligen Zustand den fünf- bis achtfachen Durchmesser rother Blutkörperchen hatten, sich durch stumpfe Fortsätze von der Stelle bewegten und einen oft schwer zu entdeckenden Kern besassen. Die Menge der Amöben wechselte mit der Schwere der Darmsymptome, sie verschwanden ganz mit dem Aufhören der letzteren. Als der Tod des Kranken in Folge einer Complication eintrat, fehlten die Amöben im Darm. Verfasser verwendete die amöbenhaltigen Stühle zu Thierversuchen. Nur bei einem der vier Hunde, denen reichliche Mengen von Amöben per os et anum eingebracht waren, erfolgte eine Erkrankung, die als eine Art von Dysenterie angesprochen werden konnte, obwohl das Allgemeinbefinden des Versuchsthieres wenig litt. Amöben zeigten sich in dem Schleim der Stühle und in den oberflächlichen Geschwüren, die nach Tödtung des Hundes im Rectum constatirt wurden, massenweise.

R. Koch ist auf der zum Zwecke der Choleraforschung ausgeführten Reise nach Egypten auch der Frage nach der Aetiologie der Dysenterie

näher getreten. Seine Ergebnisse kann man als eine Bestätigung und Erweiterung des Lösch'schen Befundes betrachten, obwohl der Weg, auf dem sie erzielt werden, ein anderer war. Koch fand nämlich nicht in den blutigen Flocken der Stühle von Ruhrkranken, wohl aber stets in dem Geschwürsgrund bei vier zur Antopsie gekommenen Fällen amöbenartige Gebilde von der anderthalb- bis zweifachen Grösse weisser Blutkörperchen. Dieselben waren auch in den Schnitten der Darmgeschwüre und in einem Falle von Leberabscess, der die Dysenterie complicirte, in den Capillaren der Nachbarschaft des Abscesses zu constatiren.

Kartulis verfolgte in einer Reihe von Arbeiten Koch's Entdeckung weiter und gelangte dabei zu folgenden Resultaten. In jedem Falle von unzweifelhafter egyptischer Dysenterie — und es wurden mehrere Hundert untersucht — finden sich Amöben nicht nur in den Stuhlgängen sonder nach Eintritt des Todes auch in den Schnitten der verschwärten Darmwand. Sie fehlen hingegen bei jeder anderen Darmerkrankung und im gesunden Darminhalt. Die Amöben sind etwas kleiner als die von Lösch beschriebenen, nämlich messen nur 12 bis 30μ, sind den ersteren aber sonst, was Structur und Beweglichkeit angeht, durchaus ähnlich. Auch in den Leberabscessen, die nach Dysenterie entstehen, finden sich dieselben Organismen, während sie in den idiopathischen Leberabscessen nicht vorkommen. Die dysenterische Darmerkrankung wird durch die Amöben verursacht, bei der Entstehung der postdysenterischen Leberabscesse sind dieselben wesentlich nur als Träger von eiterungserregenden Bakterien betheiligt. Eine Uebertragung der Amöben auf Thiere gelang Kartulis zuerst nicht, spätes vermochte er sie allerdings im Dickdarm von Katzen zum Wachsthum und zur Vermehrung zu bringen. Die Versuchsthiere erkrankten dabei unter dysenterischen Symptomen und wiesen bei der Autopsie eine katarrhalische Affection des Dickdarms mit oberflächlichen Geschwüren auf. Nach den Angaben des Verfassers, die in diesem Punkte freilich wenig präcis gehalten sind, wäre es ihm auch geglückt, Culturen, und zwar in einem Falle Reinculturen, der Amöben in künstlichen Nährböden, namentlich in Strohinfus, zu erzielen. Eine Vorbedingung für den Erfolg wäre. dass die Culturgefässe unbedeckt gehalten würden. Durch dieselbe Methode der künstlichen Züchtung glaubt Kartulis, die Entwickelungsgeschichte der Amöben aufgehellt zu haben, die darüber gemachten Angaben lassen allerdings dem Zweifel den weitesten Spielraum. Schliesslich will Verfasser durch seine Amöbenculturen den nämlichen dysenterischen Process bei Katzen erzeugt haben, wie durch die Uebertragung der amöbenhaltigen Fäces ruhrkranker Personen.

Bestätigungen der Darstellung Kartulis' blieben nicht aus. Hlawa, der zuerst das ihm durch die endemische Dysenterie in Prag gelieferte

Material ohne Erfolg nach einem specifischen Krankheitserreger durchforscht hatte, gelang es später, d. h. nach dem Erscheinen der Kartulis'schen Arbeit, die Amöben in 60 Fällen sporadischer und endemischer Ruhr stets aufzufinden. Verfasser versuchte auch Uebertragungen auf Thiere. Durch Einspritzung frischer Ruhrstühle in das Rectum erzielte er bei 17 Hunden zweimal und bei 6 Katzen viermal ein positives Resultat. Da er nun durch Reinculturen von zahlreichen aus dysenterischen Fäces isolirten Bakterien keine Reproduction des dysenterischen Processes erhalten konnte, hielt er die pathogene Rolle der Amöben für erwiesen. Eine Bestätigung der Hlawa'schen Beobachtungen wäre sehr erwünscht, da ein endemisches Vorkommen der Amöbendysenterie für unsere Gegenden noch nicht bekannt ist, und da andererseits Klebs die in Prag vorkommende Ruhr einem Bacillus zuschreibt.

Wenn wir von Hlawa absehen, so hatte in Europa Perroncito schon einige Jahre nach Lösch Amöben in einem Falle von Enteritis gefunden, ohne ihnen freilich eine pathogene Bedeutung beizulegen. Ebenfalls aus Italien, und zwar aus Sardinien, stammt die Beobachtung Fenoglio's über einen Amöbenbefund bei chronischer Dysenterie.

Für Griechenland konnte Kartulis selbst das Vorkommen von Amöben in mehreren sporadischen Ruhrfällen feststellen.

Auch aus nördlichen Gegenden liegen vereinzelte Bestätigungen vor. Cahen beobachtete in Graz bei einem Kinde, das an dysenterieähnlichen Symptomen erkrankt war, Amöben, die jenen ganz glichen, die er in Egypten zu sehen bekommen hatte. L. Pfeiffer spricht von einigen in Weimar vorgekommenen Fällen von Ruhr ebenfalls bei Kindern, in denen Amöben zu constatiren waren, während sie in anderen ähnlichen Fällen vermisst wurden.

Der von Nasse aus Berlin beschriebene Fall, in dem es sich um Dysenterie mit Leberabscess und Hautgangrän handelte, gehört eigentlich nicht hierher, da die Erkrankung aus Amerika importirt war. Er ist insofern interessant, als sich die Amöben hier auch in dem Hautgeschwür vorfanden.

Von verschiedener Seite wurde aus Amerika über Amöbenbefunde berichtet. Der erste Autor, der diese Parasiten in der neuen Welt gesehen hat, ist Lutz, und zwar in drei Fällen chronischer Dysenterie, wie sie in Brasilien sporadisch vorkommen. Eine ähnliche Erkrankung, die in Panama entstanden war, beobachtete Osler; der betreffende Fall war mit Leberabscess complicirt. In letzterem und im Darm waren die Amöben reichlich vorhanden. Weitere Mittheilungen kamen von Lafleur, Stengel, Neisser, Eichenberg und namentlich von Dock, der in Texas zwölf Fälle von ulcerösen Dickdarmerkrankungen mit und ohne Leberabscess

sammeln konnte, in denen Amöben zu constatiren waren. Dieselben fehlten bei anderen Darmkrankheiten und ebenso in einem Fall von Leberabscess, der nicht von Dysenterie abzuleiten war. Verfasser betrachtet die Amöben als unschuldige Parasiten.

Auf der anderen Seite erlitt die Theorie Kartulis' durch verschiedene Autoren Anfechtungen. Einmal wurde mit guten Gründen geleugnet, dass alle Dysenterieen den Amöbenbefund darböten. So vermisste ihn Lutz in einigen sporadischen Ruhrfällen vollständig.

Babes ging noch weiter. Er konnte sich sogar an der Hand von Präparaten, die von Kartulis stammten, nicht von der parasitären Natur der als Amöben gedeuteten Körper überzeugen.

Maggiora fand während der obenerwähnten oberitalienischen Epidemie in 20 Dysenteriefällen nur ein einziges Mal eine Amöbe im Stuhlgang. Ogata vermisste sie bei der japanischen Ruhr sogar völlig. Daraus muss zum mindesten geschlossen werden, dass die Amöben nicht als Ursache der Dysenterie im Allgemeinen zu betrachten sind, denn die Umstände, unter denen die letztgenannten Beobachtungen angestellt sind, machen es ausserordentlich unwahrscheinlich, dass etwa vorhandene Amöben dem Auge der betreffenden Forscher entgangen wären.

Weitere Einwände gegen die Bedeutung der Amöben ergaben sich aus Erfahrungen, nach denen diese Organismen nicht für die Dysenterie ausschliesslich charakteristisch sein sollen. Schon im Jahre 1870, also vor der Lösch'schen Beobachtung, fand Cunningham Amöben in 18 Procent der Stühle von Cholerakranken. Zehn Jahre später widmete er denselben Organismen, denen er übrigens irgend welche pathogene Bedeutung nicht beimass, eine ausführliche Untersuchung. Er fand sie nicht nur bei Cholera und anderen Krankheiten, sondern auch bei gesunden Individuen, ausserdem noch im Kuh- und Pferdedünger. Die Beschreibung und die Abbildungen, die Verfasser giebt, lassen gegenüber den Lösch'schen und Kartulis'schen Amöben keinen wesentlichen Unterschied erkennen, die Entwickelungsgeschichte, die er für sie construirt, weicht freilich erheblich von dem Bilde, das wir uns aus den Darstellungen jener beiden Forscher machen müssen, ab. Nach Cunningham hingen die Amöben mit den oft neben ihnen in den Fäces vorkommenden Flagellaten (Trichomonas u. s. w.) genetisch zusammen und gehörten gleich diesen in den Entwickelungskreis eines höheren Schleimpilzes, den er Protomyxomyces nennt. Hauptsächlich der Bekämpfung dieser Anschauungen dient eine Arbeit Grassi's. Freilich wird durch letztere das Vorkommen von Amöben in den Stühlen gesunder und kranker Menschen bestätigt, deren Entwickelungsgeschichte jedoch insofern bedeutend vereinfacht, als nur ein

Dauerstadium zwischen die in den Fäces zu beobachtenden vegetativen Formen eingeschaltet wird. Dementsprechend lässt Grassi auch später die pathogene Rolle der Dysenterieamöben nicht gelten. Ihm schloss sich sein Schüler Calandruccio an; zur Bekräftigung diente ein Experiment, in dem er „eingekapselte" Amöben verschluckte und sie später in seinen normalen Entleerungen nachwies.

Massiutin beobachtete in der Lösch'schen Klinik zu Kiew in fünf Fällen von Erkrankung des Darmes die Amöben; nur einmal handelte es sich um eine typische Dysenterie von sehr langer Dauer, in zwei Fällen um chronischen Darmkatarrh, je einmal um acuten Darmkatarrh bezw. um uncomplicirten Typhus abdominalis. Verfasser schliesst aus seinen Befunden und denen Grassi's, Cunningham's u. s. w., dass die Amöben für die Dysenterie durchaus nicht als specifisch angesehen werden können, dass eine, wenn auch nur geringe schädliche Wirkung derselben auch nicht einmal bewiesen ist, und dass drittens der erkrankte, namentlich verschwärte Darm die Vegetation der Amöben offenbar begünstigt.

Wenn wir jetzt dazu kommen, die in unserer Zusammenstellung wiedergegebenen Forschungsresultate zu beurtheilen, so ist klar, dass eine genügende Bearbeitung der Dysenterie von keinem einzigen der angeführten Forscher geliefert worden ist, entweder weil das Untersuchungsmaterial ungenügend oder die Methode unvollkommen war oder endlich die Interpretation nicht mit den Thatsachen übereinstimmte.

Am meisten einwurfsfrei sind wohl die Untersuchungen von Ogata. Für die specifische Bedeutung des von ihm gefundenen Mikroorganismus spricht, abgesehen von der Constanz seines Vorkommens und dem Ergebniss des Thierversuchs, die Charakteristik, die Verfasser von ihm giebt. Freilich ist es wenig wahrscheinlich, dass der Befund des japanischen Forschers auf die in anderen Gegenden vorkommende Dysenterie ein helleres Licht werfen könnte. Die Angaben der meisten übrigen Autoren lassen sich mit denen Ogata's schlechthin nicht vereinigen. Wenn daher Ogata's Entdeckung durch Untersuchungen an einem grösseren Leichenmaterial bestätigt würden, so dürfte damit doch nur die in Japan heimische Dysenterieform ätiologisch aufgeklärt sein.

Demnächst scheinen die von Lösch, Koch, Kartulis u. A. beschriebenen Amöben am meisten Anrecht auf Anerkennung als Krankheitserreger zu haben. Vor allem fällt hier die von Koch gefundene Thatsache in's Gewicht, dass die Amöben in's Innere der Gewebe vordringen. Immerhin ist damit die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass es sich nur um eine secundäre Betheiligung der Amöben bei der Entstehung des dysenterischen Processes handeln könnte. Auch Kartulis

ist den Beweis, dass andere Mikroorganismen, z. B. Bakterien, nicht als primäre ätiologische Factoren in Frage kommen können, schuldig geblieben, eine genügende bakteriologische Bearbeitung seines Materials hat er nicht geliefert. Dass fernerhin die von demselben Autor gelieferten Culturversuche mit Amöben nicht dazu angethan sind, jeden Zweifel zu heben, wurde oben schon angedeutet. Damit verlieren auch seine Angaben über den Ausfall des Thierexperiments, so interessant sie sind, erheblich an Werth. Das gewichtigste Bedenken folgt jedoch aus der von verschiedenen Seiten aufgestellten Behauptung, dass die Amöben nicht als specifisch für die Dysenterie gelten könnten, weil sie auch bei gesunden Individuen oder bei anderen Darmaffectionen gefunden wurden. Kartulis hat diesen Einwurf nicht durch entsprechende Controluntersuchungen entkräftigt.

Was die übrigen Forscher anlangt, so können ihre Angaben insofern für die Frage von der Bedeutung der Amöben verwerthet werden, als sie ihr Vorkommen bestimmt constatiren bezw. in Abrede stellen. Es ergiebt sich da bei der Kritik der vorliegenden Berichte mit grosser Wahrscheinlichkeit das Factum, dass entgegen den Kartulis'schen Aufstellungen die Amöben zum Mindesten nicht allein im Stande sind, Dysenterie zu verursachen. Eine befriedigende positive Beantwortung der Frage nach der Aetiologie dieser Krankheit zu geben, sind freilich auch die Autoren nicht im Stande, die eine Betheiligung der Amöben leugnen. In noch höherem Grade gilt dies von denjenigen Untersuchungen, die ohne Berücksichtigung der Möglichkeit, dass es sich um ähnliche Organismen handeln könne, angestellt worden sind.

Im Vorstehenden haben wir die Lücken in unserer Kenntniss der Dysenterie angegeben, die vom ätiologischen Gesichtspunkte aus eine neue Bearbeitung der Frage erheischten. Zu gleicher Zeit waren es aber auch pathologisch-anatomische Probleme, die seit längerer Zeit einer Lösung harrten. In Deutschland besteht zwar im Grossen und Ganzen Uebereinstimmung in den Ansichten über die anatomischen Grundlagen der Dysenterie. Mit den letzteren harmoniren dagegen die Anschauungen anderer, namentlich einer Reihe französischer Forscher durchaus nicht. In mancher Beziehung lassen sich diese Differenzen, wie wir in dem letzten Abschnitt unserer Arbeit des Genaueren erörtern werden, durch Verschiedenheit der Terminologie erklären, zum Theil entspringen sie leider einer bewussten Opposition gegen Theorieen, die deutschen Ursprungs sind; drittens scheint aber auch vielfach eine wesentliche Ungleichheit des zur Untersuchung gekommenen Krankheitsmaterials zu bestehen. Die meisten französichen Autoren, die über Dysenterie geschrieben haben, fussen auf dem oft sehr reichen Material, das von den tropischen oder

subtropischen Colonieen geliefert wird; für die deutsche Forschung haben fast ausschliesslich die einheimischen Ruhrepidemieen und sporadischen Ruhrfälle die Grundlage abgegeben. Es liegt also schon von vorn herein die Annahme nahe, dass hier ein Hauptgrund für die Verschiedenheit der Darstellungen zu suchen sei. Leider hat derjenige Autor, der die für das heisse Klima so charakteristische Dysenterie vom ätiologischen Gesichtspunkte aus bisher am genauesten studirt hatte, Kartulis, über die pathologisch-anatomischen Verhältnisse der Krankheit keine Aufklärung gegeben.

Dies war der Stand der Dinge, als wir zu unseren eigenen Untersuchungen schritten. Die Aufgaben, die wir uns stellten, sind durch die vorstehende Darstellung genügend charakterisirt. Es fragte sich, wie wir am besten unseren Zweck erreichten. An Ort und Stelle, in Neapel, fehlte uns die Gelegenheit. Ueberhaupt herrschten grössere Ruhrepidemieen schon seit längerer Zeit nicht mehr in Europa, mit Sicherheit konnten wir nur in Ländern, wo die Dysenterie eine endemische Plage bildet, ein genügendes Studienmaterial erwarten. Wir wählten aus naheliegenden Gründen Egypten, die von Koch's und Kartulis' Studien her bekannte Stätte. Wenn wir so allerdings nur in der Lage waren, die uns interessirende Krankheit an einem einzigen Orte ihres Auftretens, voraussichtlich also auch nur in einer ihrer Formen mit allen Mitteln der Forschung selbst zu untersuchen, so konnten wir doch den sehr wünschenswerthen Vergleich mit Material anderer Herkunft in zweierlei Weise ermöglichen, erstens durch eine sorgfältige Analyse der über die Dysenterie gesammelten Litteratur, zweitens durch directe Prüfung conservirten Materials. Uns wurde in der That die Vergünstigung zu Theil, die schönen Dysenteriepräparate der Virchow'schen Sammlung einer makro- und mikroskopischen Untersuchung zu unterziehen.

Als wir schon in Alexandrien beschäftigt waren, gelangte die treffliche Arbeit von Councilman und Lafleur über „Amoebic Dysentery" in unsere Hände. Die Verfasser hatten sich darin zum Theil ähnliche Aufgaben gestellt. Besonders eingehend behandeln sie die pathologisch-histologischen und grob anatomischen Verhältnisse der durch die Amöben charakterisirten Dysenterie und des als deren Folge auftretenden Leberabscesses. Die experimentelle Seite der Dysenteriefrage haben sie dagegen gar nicht, die bakteriologische nur in zweiter Linie behandelt. Auf Grund einer sehr eingehenden Discussion der gesammten Litteratur stellen die Autoren die „Amöben-Dysenterie" ätiologisch und anatomisch den anderen Formen der Ruhr gegenüber. In einer weiteren Studie hat Councilman diese letztere Ansicht genauer ausgeführt. Wir werden in mehreren der folgenden Capitel auf diese beiden Untersuchungen zurückzukommen haben.

Erst nach unserer Rückkehr aus Egypten ist eine Arbeit von Kovács in Wien erschienen, die, ausgehend von zwei Fällen von in den Tropen erworbener Amöben-Dysenterie, sich die Uebertragung des Ruhrprocesses auf Thiere zur Aufgabe gestellt hat. Die Resultate und Schlussfolgerungen des Autors werden uns ebenfalls in einem folgenden Abschnitte beschäftigen.

Neben der Dysenterie haben wir in Egypten auch Gelegenheit gehabt, eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Leberabscessen zu studiren, und zwar sind darunter nicht nur solche, die in einem Causalzusammenhang mit dem Ruhrprocess standen, sondern auch sogenannte idiopathische. Die wenigen Arbeiten, die sich mit der speciellen Aetiologie und Anatomie der Leberabscesse beschäftigen, werden im Laufe der Untersuchung erwähnt werden.[1]

II. Die Amöben des normalen Darminhaltes.

Die erste wichtige Frage, die zu lösen ist, bevor man dem Problem der Specifität der Amöben für die Dysenterie näher tritt, ist die, ob ähnliche Mikroorganismen unter normalen Verhältnissen den Darm des Menschen bewohnen können. Diese Frage liegt um so näher, als von Cunningham und Grassi Behauptungen in diesem Sinne gemacht worden sind, freilich stammen dieselben noch aus einer Zeit, da die Bedeutung der Amöben überhaupt noch nicht ernstlich discutirt worden war.

Wir begannen deswegen schon einige Monate, bevor wir von Neapel nach Alexandrien abreisten, mikroskopische Untersuchungen normaler Fäces. Wenn wir unsere eigenen Personen dazu wählten, so geschah das, abgesehen von dem naheliegenden Grunde der Bequemlichkeit, wesentlich in der Absicht, den Einfluss der bevorstehenden Klimaveränderung auf den Darmbefund zu controliren. Das Glück begünstigte

[1] Ganz neuerdings hat Zancarol, der Director des griechischen Hospitals in Alexandrien, auf dem VII. französischen Chirurgencongress (*Semaine médicale*, 1893, Nr. 21, 8. Avril und *Revue de Chirurgie*, 1893, Nr. 8) eine Mittheilung über die Aetiologie der Dysenterie und Leberabscesse gemacht, die in wesentlichen Punkten unseren eigenen Ergebnissen wie denen der früheren Autoren widerspricht. Ehe die Beweise uns vorgelegt werden, sind wir nicht in der Lage, in die Kritik einzutreten, zumal da der Autor es unterlässt, unsere eigenen Untersuchungen, deren Resultate ihm bekannt sein mussten und die ihm offenbar methodologisch zum Vorbild gedient haben, auch nur zu citiren. Wir würden uns freuen, in den wenigen Monaten unseres Aufenthaltes im griechischen Hospital schon Schule gemacht zu haben, wenn die erwähnte Publication nicht in uns die Befürchtung erweckte, hier entschiedenen Irrthümern zu begegnen.

uns. Der eine von uns fand schon bei der vierten Untersuchung seines täglichen Stuhlganges unzweideutige Amöben in demselben. Es waren Körper von 12 bis 35 μ mittlerem Durchmesser, die im Zustande der Ruhe fast kreisrund und wesentlich homogen erschienen, und im Lichtbrechungsvermögen zwischen den bekannten Schleimkugeln und Fetttropfen die Mitte hielten. Eine Differenzirung verschiedener Schichten war unter eben diesen Verhältnissen nicht möglich, im Inneren befanden sich höchstens einige zarte Körnchen, die manchmal nach Art eines weitmaschigen Netzes angeordnet waren. In einzelnen Exemplaren war in excentrischer Lage ein runder, scharf aber unterbrochen contourirter Körper sichtbar, der als Kern angesprochen werden konnte. Eine deutliche Structur, Kernkörperchen, waren in demselben nicht zu constatiren, ebensowenig für gewöhnlich neben dem Kern Inhaltselemente anderer Art, manchmal allerdings Bakterien und Sporen. Durch Zusatz von Reagentien, wie z. B. Essigsäure, konnte der Kern überall sichtbar gemacht werden. Wenn diese ruhenden Formen schon charakteristisch genug aussahen, um die Aufmerksamkeit der Beobachter auf sich zu lenken, so waren daneben ähnliche Körper vorhanden, die durch ihre eigenthümliche Beweglichkeit den Verdacht, dass es sich hier um Parasiten handeln möchte, zur Gewissheit erhoben. Selten nur liess sich der Uebergang aus der unbeweglichen in die bewegliche Phase unter dem Mikroskop verfolgen. Dann stülpte sich mehr oder weniger plötzlich und ohne dass man eine äussere Veranlassung für diese Erscheinung hätte angeben können, ein stumpfer, schwächer lichtbrechender Fortsatz, etwa von der Form eines Kreissegmentes mit kleinerem Radius aus der früher gleichmässig mattglänzenden Kugel hervor. Derselbe beharrte entweder unter gewissen Veränderungen seiner Ausdehnung in seiner Lage oder verschob sich seitwärts an der Peripherie des Mutterkörpers entlang, oder wurde in die Substanz des letzteren wieder zurückgezogen, um an anderer Stelle in Ein- oder Mehrzahl von Neuem zu erscheinen. Die Formveränderungen erfolgten mit verschiedener Schnelligkeit, am lebhaftesten, wenn der Körper von Anfang an sich dem beobachtenden Auge in beweglichem Zustande gezeigt hatte. Dann war oft genug als Resultat der Gestaltsveränderung eine deutliche Ortsveränderung zu constatiren. Der Parasit schiebt sich offenbar mit Hülfe seiner stumpfen, als Keil wirkenden Fortsätze durch die Masse der umgebenden festen Theile, Pflanzen-, Muskelreste, Krystalle hindurch, ohne dass von einer dauernd eingehaltenen Richtung die Rede wäre, die letztere scheint vielmehr durch den Ort des geringsten Widerstandes bestimmt zu werden.

In diesem Stadium der Beweglichkeit — wir betonen es ausdrücklich, nur in diesem — hat man ein Recht von zwei verschiedenen Sub-

stanzen im parasitären Körper zu sprechen, von der schwächer lichtbrechenden, ganz homogen durchscheinenden Substanz dre Fortsätze — Pseudopodien — und dem stärker brechenden, meist nur schwach gekörnten Innenkörper, wenn man will, von einem Ecto- und Entoplasma. Wichtig ist aber, dass zwischen beiden Stoffen keine dauernde Scheidung besteht, das erstere vielmehr eine fliessende Masse darstellt, die sich aus dem letzteren zeitweise hervorbildet und ebenso wieder mit demselben verschmilzt. Ein Kern ist bei diesen beweglichen Formen nicht zu sehen und Intussusception von corpusculären Elementen aus der Umgebung in den amöboiden Körper findet, wenn ihr Vorkommen auch nicht zu bezweifeln, jedenfalls selten unter den Augen des Beobachters statt. Stundenlang erhält sich die Bewegung des Parasiten auf dem Objecttisch, ohne dass eine Erwärmung derselben dazu nöthig wäre.

Mit dieser ersten Beobachtung stimmten die in der Folge an demselben Object gemachten überein. Auch bei der Uebersiedelung nach Egypten trat eine Aenderung des Befundes nicht ein, und schliesslich ergab die Untersuchung Monate nach der Rückkehr des Beobachters nach Deutschland einige Male dasselbe Resultat. Die Zahl der gefundenen Amöben variirte allerdings erheblich, war der Stuhl völlig fest, so konnten oft nur sehr spärliche oder auch überhaupt keine und zwar nur unbewegliche Parasiten gefunden werden. Bei mehr breiiger Consistenz der Fäces und gar in diarrhoischen Entleerungen, wie sie im südlichen Klima schon bei geringen Veränderungen in der gewöhnlichen Ernährung oder auch nach Einwirkung leichter rheumatischer Schädlichkeiten vorübergehend eintraten, waren dagegen die Amöben oft in recht beträchtlicher Zahl vertreten.

Bei dem Anderen von uns gelang es verhältnissmässig seltener, die Existenz ähnlicher Organismen im Stuhl zu constativen. Indessen war der Befund sowohl noch in Neapel als in Alexandrien einige Male durchaus dem oben beschriebenen ähnlich; nach der Rückkehr nach Neapel wurden die Parasiten bis jetzt nicht beobachtet. Am günstigsten für den Nachweis der letzteren war auch in diesem Falle eine gelegentlich vorkommende diarrhoische Beschaffenheit des Stuhles.

Weitere Untersuchungen an gesunden Individuen haben wir in Neapel nur in beschränkter Ausdehnung angestellt; dass wir darunter kein einziges Mal sonst ein positives Ergebniss zu verzeichnen hatten, kann deswegen nicht auffallen. In den letzten Wintermonaten erwiesen sich auch die Fäces von elf Kranken, die an Diarrhöe litten, sowie im letzten Sommer diejenigen zahlreicher an Cholera erkrankten Personen frei von Amöben.

In Egypten haben wir naturgemäss in möglichst grossem Massstabe Controluntersuchungen in dieser Beziehung unternommen und zwar nicht

nur bei Individuen, deren Darm sich in normalem Zustande befand, sondern auch bei solchen, die die verschiedensten Affectionen des Darms — von Dysenterie abgesehen — aufwiesen. Dazu gehören Fälle von Abdominaltyphus, chronischer und acuter Enteritis, acuter Gastroenteritis, Hämorrhoidalleiden, Darmtuberculose u. a.; im Ganzen kamen die Fäces von 38 verschiedenen Personen zur Untersuchung. Einige, unmittelbar nach dem Tode zur Section gelangende Fälle, in denen der Darminhalt der Leichen durchsucht werden konnte, sind in dieser Zahl einbegriffen.

Bei weitem die meisten dieser Fälle liessen Amöben völlig vermissen, bei einigen kamen zwar verdächtige Formen vor, in zweien waren nur solche mit Sicherheit nachzuweisen.

Erstens handelte es sich um ein Individuum, das $5'/_2$ Jahre vorher während anderthalb Monaten an starker Diarrhöe gelitten, seitdem aber keine Symptome von Darmerkrankung dargeboten haben wollte. Bei dem Patienten, der im Hospital einer anderen Krankheit wegen Aufnahme gefunden hatte, wurde daselbst stets regelmässiger Stuhlgang beobachtet. Unsere Untersuchung constatirte allerdings gewisse Abnormitäten: der feste Koth war mit einer geringen Menge Schleim bedeckt, in dem sich neben Amöben sehr zahlreiche Trichomonaden und auch einige rothe Blutkörper mikroskopisch nachweisen liessen.

Der zweite Fall betraf einen Mann, der seit 20 Tagen unter Symptomen, die auf die Entwickelung eines Leberabscesses deuteten, erkrankt war. Die Darmentleerungen erfolgten anfangs normal; acht Tage vorher war wegen eintretender Verstopfung ein Purgans gegeben worden und seitdem bestand ausgesprochene Diarrhöe. Der dünne, gelblichweisse Stuhl enthielt bei der ersten Untersuchung einige fast unbewegliche Amöben, viele Trichomonaden, aber weder merkbare Menge von Schleim, noch Eiter oder Blutbestandtheile. Später verschwanden die Amöben, ohne dass sich sonst der Charakter des Stuhles änderte. Im Inhalt des Leberabscesses, der durch Punction und schliesslich durch Operation zu Tage gefördert wurde, gelang es trotz aufmerksamster, mikroskopischer Prüfung nicht, Amöben zu finden. Wir kommen im Folgenden auf diesen interessanten Fall noch zurück. Die Möglichkeit, dass es sich hier um eine atypische, längere Zeit latente Form dysenterischer Erkrankung gehandelt habe, ist nicht auszuschliessen.

Zugegeben werden muss ohne Weiteres, dass die Verhältnisse, wie wir sie für die in Egypten ansässige Bevölkerung gefunden haben, nicht unserer, auf die Ergebnisse unserer Vorstudien in Neapel gegründeten Erwartung entsprochen haben. Während wir aus den positiven Befunden, die wir in Neapel von Anfang an bei Untersuchung unseres eigenen normalen Stuhles erhielten, schon den Schluss zu ziehen uns berechtigt

glaubten, dass Amöben zum Mindesten recht häufige unschädliche Parasiten des menschlichen Darms vorstellten, ergab die Fortsetzung unserer Beobachtungen in Egypten, dass hier nur ausnahmsweise die Amöben als harmlose Darmschmarotzer vorkamen. Es liegt nahe genug, die Verschiedenheit der Localität für diese Differenz verantwortlich zu machen. In der That finden wir in den vorhandenen litterarischen Angaben eine Bestätigung dieser Folgerung. Grassi hat längere Zeit, bevor die Ansicht, dass Amöben als ursächliche Factoren für die Entstehung der Dysenterie anzusehen seien, ernstlich aufgestellt worden ist, auf den in vielen Gegenden Italiens sehr verbreiteten Parasitismus von Amöben im menschlichen Darminhalt und auf dessen geringe pathologische Bedeutung hingewiesen. Andererseits will Kartulis in Alexandrien unter einigen Hundert Fällen, in denen er die Fäces von normalen oder nicht dysenterisch afficirten Individuen untersuchte, nicht ein einziges Mal Amöben gesehen haben. Wenn wir auch die Ausschliesslichkeit der von beiden Forschern behaupteten Thatsachen und die daraus gezogenen Schlüsse nicht acceptiren können, so müssen wir doch auf Grund unserer eigenen vergleichenden Beobachtungen die Befunde sowohl Grassi's wie Kartulis' im Grossen und Ganzen als richtig anerkennen.

Aus einem dritten Gebiete, nämlich aus Vorderindien, stammen die Angaben Cunningham's, dem eigentlich das Verdienst gebührt, die Existenz von Amöben als Darmschmarotzer zuerst nachgewiesen zu haben. Auch er beschrieb sie wie später Grassi aus den Fäces sowohl gesunder als kranker Personen.[1]

Die Schilderung, die Cunningham und Grassi von den Amöben der Fäces geben, stimmt mit der unserigen ziemlich gut überein. Der Erstere hatte auch schon versucht, die Bedingungen näher zu kennzeichnen, unter denen die Parasiten im Stuhlgang gediehen. Dazu gehörte flüssige Consistenz und vor allen Dingen alkalische Reaction derselben. Wir können ebenso wie Grassi diese Regel im Ganzen bestätigen. Im festen Stuhl fanden wir die Amöben nur im beweglichen Zustand, wenn demselben Schleimmassen beigemengt waren, sonst im besten Fall nur unbewegliche oder meist gar keine; in breiigen Fäces waren sie schon häufiger und in diarrhöischen am zahlreichsten und activsten. Es spricht Manches für die Ansicht Grassi's, dass wir es hier mit Parasiten zu

[1] Mit Genugthuung begrüssen wir eine Arbeit, die ganz neuerdings von Schuberg publicirt ist, durch die der Nachweis erbracht wird, dass auch bei uns in Deutschland Amöben ganz gewöhnliche Schmarotzer des normalen menschlichen Darmes sind.

thun haben, die im Allgemeinen in den mittleren Theilen des Darmes, namentlich im Ileum, günstige Existenzbedingungen finden, hingegen durch Einflüsse, denen normaler Weise der Darminhalt im Dickdarm unterliegt, geschädigt werden.

Mit den Vorstellungen, die Cunningham in Betreff der Entwickelungsgeschichte der Amöben ausgesprochen hat, können wir uns hingegen in keiner Weise befreunden. Nach ihm gehören die letzteren in den Entwickelungskreis eines höheren Organismus, den er zu den echten Schleimpilzen stellt und Protomyxomyces nennt. Die Reihenfolge der Formen wäre diese: Aus den Amöben würden Sporen in ziemlicher Menge gebildet, dieselben hätten eine Grösse von 3·5 bis 9·2 μ, besässen einen öligen Glanz und wären häufig durch gelatinöse Massen unter einander zusammengehalten. Die Sporen keimten zu Monaden (Flagellaten) aus, diese entwickelten sich zu Amöben, Plasmodien und schliesslich zu grösseren Fruchtkörpern (Sporangien). Die Beweisführung Cunnigham's durch künstliche Cultur der Amöben lässt viel zu wünschen übrig; in einem der folgenden Abschnitte werden wir auf die Fehlerquellen, denen diese Züchtungsmethode unterworfen ist, zurückzukommen haben. Selbst für eine Sporenbildung haben wir nicht die geringsten Anhaltspunkte, wie es scheint, ist der einzig im Darm vorkommende Fortpflanzungsmodus derjenige einfacher Zweitheilung. Grassi hat übrigens bei einer Wiederholung der Cunningham'schen Experimente keineswegs dessen Ergebnisse bestätigen können. Nach der Ansicht des italienischen Forschers bleiben die Amöben immer Amöben, ein Durchgangsstadium, das er selbst beobachtet zu haben glaubt, bestände hingegen in einer Dauerform, einer Cyste.

So wahrscheinlich an sich die Existenz derartiger widerstandsfähiger Zustände ausserhalb des menschlichen Körpers erscheint, so wenig hat es uns glücken wollen, sie im Darminhalt aufzufinden. Es dürfte hier angebracht sein, diejenigen Fremdkörper, die wir in den Fäces neben den Amöben gefunden haben und deren Interpretation Schwierigkeiten begegnen kann, im Zusammenhang zu besprechen.

Die geisseltragenden Protozoen (Flagellaten, Geisselinfusorien), die Cunningham als „Monaden" in den Entwickelungskreis unserer Amöben hat ziehen wollen, mögen zuerst erwähnt sein. Wir haben dergleichen in den Fäces bezw. auf der Darmoberfläche von 98 Individuen, die wir in Egypten untersucht haben, 28mal beobachtet, und zwar unter 50 Dysenterieen in 16 Fällen. Fast ebenso oft finden sie sich zu gleicher Zeit mit Amöben, als ohne dieselben, die Amöben andererseits wurden viel öfter als einziger Befund constatirt, als mit Flagellaten vergesellschaftet (bei Dysenterieen) — gewiss Verhältnisse,

die von vornherein eine genetische Beziehung der beiden Arten von Organismen zu einander nicht gerade nahe legen. Insofern freilich besteht eine gewisse Aehnlichkeit zwischen denselben, als die äusseren Bedingungen, an die ihr Vorkommen geknüpft erscheint, wesentlich die gleichen sind. Auch die Flagellaten gedeihen am besten in flüssigen, in alkalischen Medien. Im harten Stuhl haben wir sie nie, im breiigen nicht selten, und im diarrhöischen sehr häufig gefunden.

Die von uns gefundenen Flagellaten gehören nicht alle derselben Species an. Scharf genug charakterisirt, um als eine besondere Art zu gelten, ist das Megastoma entericum, das wir am seltensten beobachtet haben, theils allein, theils in Gesellschaft anderer Protozoen. Zum ersten Male beim Menschen gefunden ist dieser Organismus von Lambl, der es mit dem Namen Cercomonas intestinalis bezeichnet und ziemich gut abbildet. Später hat ihn Grassi genauer beschrieben und sein namentlich im Darm von Thieren nicht seltenes Vorkommen festgestellt. Der eine von uns konnte schon früher diese Beobachtungen vielfach bei Mäusen und Kaninchen bestätigen.

Das Megastoma entericum ist ein 4 bis 7 μ breites und etwa doppelt so langes Thierchen, das eine ganz charakteristische Form besitzt. Von der Fläche betrachtet, erscheint der vordere Theil des Körpers durch eine helle Blase eingenommen (Fig. 11 *a* und *b*, Taf. VI), unterhalb welcher sich vier (oder sechs?) feine Geisseln ansetzen. Die Profilansicht lehrt, dass eine schalenförmige Ausbuchtung der vorderen Leibeshälfte besteht. Nach Grassi vermöchte sich der Parasit mit Hülfe dieser Einrichtung an den Epithelzellen des Darmes festzusaugen.

Von Flagellaten sind ausser dem Megastoma als Darmschmarotzer des Menschen beschrieben die Trichomonas und Cercomonas intestinalis. Die erstere soll sich von der letzteren wesentlich durch die in Mehrzahl vorhandenen Polgeisseln und durch die Existenz eines seitlich dem Körper aufsitzenden Flimmersaumes unterscheiden. Wir haben Organismen gesehen, die sowohl zu der einen, wie solche, die zu der anderen Gattung gezählt werden können. Indessen scheinen uns Uebergänge zu existiren. Einzelne dieser Formen haben wir in Fig. 11 *c* bis *e* auf Taf. VI abgebildet. Ob alle diese Formen eine genetische Einheit bilden oder nicht, lässt sich wohl erst durch die Cultur dieser Organismen entscheiden. Einmal haben wir einen Haufen von Trichomonaden beobachtet, der vielleicht einem Sporificationsvorgang seinen Ursprung verdankt (Fig. 12).

Die pathologische Bedeutung der beschriebenen Flagellaten dürfte im Allgemeinen keine erhebliche sein, wie aus der grösseren Zahl von Fällen hervorgeht, in denen diese Schmarotzer im annähernd normalen Darm-

inhalt gefunden worden sind. Indessen sind wir nicht berechtigt, ihnen jegliche Wichtigkeit abzusprechen. Meist sind sie ohne Zweifel die Begleiter von Stuhlentleerungen, die in irgend einer Weise abnorm sind. Da die letzteren aber nichts Specifisches an sich haben, ist es nicht erlaubt, auch wo wir keine anderen Agentien bis jetzt nachweisen können, die Flagellaten als primäre oder secundäre ätiologische Factoren zu betrachten. Von der künstlichen Züchtung dieser Organismen und dem Experiment hat man in letzter Instanz die Aufklärung dieser Frage zu erwarten. Der Erwähnung werth scheint immerhin eine Beobachtung, die wir gemacht haben: in einem Fall chronischer „Dysenterie" mit Dickdarmgeschwüren fanden wir wesentlich auf die ulcerirten Stellen beschränkt reichliche Vegetationen von Flagellaten ohne jede Betheiligung von Amöben.

Andere Mitglieder der Hauptklassen der Protozoen sind uns bei unseren Untersuchungen nicht aufgestossen. Namentlich haben wir nicht ein einziges Mal das Balantidium coli beobachten können, das ja auch dem heissen Klima nicht fremd ist; ebenso wenig sind wir so glücklich gewesen, Sporozoen im menschlichen Darminhalt zu finden, die nach Kartulis' neuester Mittheilung im Stande sein sollen, hier ausgedehnte Darmaffectionen zu bedingen. Bei unseren zahlreichen Untersuchungen des Katzendarmes haben sich allerdings Coccidien, die dem C. oviforme des Kaninchens ähnlich waren, oft genug constatiren lassen. Der Eine von hat bei dieser Gelegenheit die interessante Thatsache feststellen können, dass der von ihm bei den Coccidien verschiedener anderer Tiere (Kaninchen, Maus, Tintenfisch) gefundene Vorgang der directen Sporenbildung auch bei den Parasiten der Katze sich wiederholt. Die daraus hervorgehenden sichelförmigen Keime ähneln morphologisch durchaus denen des Kaninchens und der Hausmaus und sind wie letztere mit deutlicher Bewegung begabt.

Ganz vereinzelt ist ein Befund, den wir im Darminhalt eines Hundes gemacht und in Fig. 16 auf Tafel VI wiedergegeben haben. Es waren Körper etwa von der Grösse kleinerer Amöben, die unter unseren Augen plötzlich Geisseln zu entwickeln begannen. Die Deutung, dass es sich nur um verunstaltete Flimmerepithelien gehandelt haben könnte, wie in anderen Fällen, durch die frühere Beobachter getäuscht worden sind (Grassi, Fisch) ist ausgeschlossen. Es dürfte hier vielmehr ein Vorgang vorliegen, der der Geisselentwickelung der Malariaparasiten an die Seite zu stellen wäre.

Sicher organischer Natur, aber von zweifelhafter Stellung sind gewisse Fremdkörper der Fäces, die allem Anscheine nach bisher noch nicht beschrieben worden sind. Der Eine von uns hatte schon seit längerer Zeit

in Neapel ihr reichliches Vorkommen im Darminhalt von Kaninchen beobachtet, ehe er sie in seinem eigenen Stuhl, wenn auch in viel spärlicherer Menge, wiederfand. Später haben wir sie in vielen anderen Fällen, aber immer vereinzelt, in menschlichen Fäces gesehen. Es sind das länglich ellipsoidische Körper, die eine doppelt contourierte glänzende Membran und einen körnigen, meist mit zwei grossen endständigen Vacuolen gefüllten Inhalt zeigen. Bei Behandlung mit Jod und Farbstoffen verhindert diese Membran das Zustandekommen irgend welcher charakteristischer Reactionen. Oberflächlich betrachtet, haben sie eine gewisse Aehnlichkeit mit Dauercysten von Coccidien, indessen spricht ihre sehr wechselnde Grösse, ihre stärker verlängerte Gestalt und namentlich ihre öfter zu beobachtende Gruppirung zu einem Verbande von zwei Exemplaren gegen diese Interpretation. Letztere ist nur bei sehr reichlichem Vorkommen der Organismen, z. B. im Darminhalt von Kaninchen, zu beobachten. Gewöhnlich sind die Individuen, die mit einander verbunden erscheinen, von ungleicher Grösse; und ihre Berührungsstelle liegt nicht in der longitudinalen Achse der einzelnen Componenten. Wie aus der Figur Nr. 13 auf Taf. VI erhellt, liegt — wenn man von der absoluten Grösse absieht — der Vergleich dieser Körper mit Sprosspilzen einigermassen nahe. Freilich können wir keine experimentellen Belege dafür beibringen. Zu ausgedehnten Culturversuchen sind wir leider bisher nicht gekommen. Den Ursprung dieser Elemente anlangend, kann es keinem Zweifel unterliegen, dass sie mit vegetabilischen Nahrungsstoffen eingeführt werden.

Von anderen organischen Körpern des Darminhaltes, die nachweislich theils aus der Nahrung, theils von histologischen Bestandtheilen des Darmes selbst herstammen, sehen wir hier ab, zumal da wir auf die Differenzialdiagnose zwischen letzteren und parasitären Elementen in dem folgenden Abschnitt zu sprechen kommen werden. Es seien hier aber einige Dinge erwähnt, über deren Interpretation wir durchaus im Unklaren sind. Dazu gehören erstens runde Körper, die meist etwa die Grösse rother Blutzellen haben, aber auch den doppelten und dreifachen Durchmesser erreichen können. Man unterscheidet an ihnen stets zwei Zonen, nämlich einen unregelmässig geformten, gleichmässig homogen und mattglänzend erscheinenden, gelblichen Kern und eine regelmässig runde Hülle, die bläschenförmig, mehr oder weniger dicht anliegend den Kern umgiebt, einfach contourirt, farblos und ganz schwach lichtbrechend ist; manchmal enthält sie einige fettartig glänzende Körnchen. Welche Deutung ist diesen Elementen zu geben? Sie kommen im normalen ebenso wie im pathologischen Stuhl vor; Reagentien gegenüber verhalten sie sich ebenso wie Zellen mit Kern und Zellleib, von denen ersterer etwas resistenter erscheint. Man könnte daran denken, dass hier Wanderzellen (sog.

Schleimkörperchen) unter dem Einflusse der Verdauungreste eine besondere Art von Degeneration eingegangen wären. Die ausgesprochene gelbliche Farbe des Kerns lässt an rothe Blutkörperchen oder an Muskelstückchen, deren Querstreifung im Darm ja häufig verloren geht, denken; die äussere Hülle ähnelt in ihrer Consistenz den „Schleimkugeln", die aus aufquellenden Epithelzellen auszutreten pflegen. Die wahre Natur dieser Körperchen bleibt trotz aller dieser Vergleiche noch dunkel (Fig. 14, Taf. VI).

Sehr viel seltener haben wir eine andere Art von Fremdkörpern angetroffen, und zwar bisher nur in dysenterischen Stühlen. Möglich ist indessen, dass sich dieser Umstand daraus erklärt, dass wir auf das Studium der letzteren, im Ganzen betrachtet, mehr Zeit und Sorgfalt verwendet haben. Es waren das kugelige fettglänzende Körperchen von 10 bis 15 μ Durchmesser, die in einem zellenartigen Strome zu zwei bis acht Exemplaren eingebettet lagen (Fig. 15*a*, Taf. VI). Da wir sie zu vereinzelt fanden, konnten wir keine chemischen Reactionen anstellen. Einmal machten wir jedoch bei längerer Untersuchung unter dem Mikroskop die Beobachtung, dass einzelne dieser Körperchen unter unseren Augen platzten und spurlos verschwanden; so dass an Stelle von acht Elementen schliesslich nur deren zwei vorhanden waren (s. Fig. 15*b*, Taf. VI). Wir enthalten uns vorläufig jeder Vermuthung, womit wir es zu thun gehabt haben können.

Nach dieser Abschweifung kehren wir zu den Amöben zurück. Einen genetischen Zusammenhang zwischen ihnen und den sogenannten Monaden, den Flagellaten des Darms, haben wir ableugnen müssen, doch hat uns die Kenntnissnahme der Bedingungen, unter denen die letzteren vorkommen, gelehrt, dass das — manchmal selbst massenhafte — Erscheinen von Parasiten aus der Classe der Protozoen in den Darmentleerungen nicht notwendig eine tiefere Erkrankung veraussetzt, dass wir also Analogieen ganz für uns haben, wenn wir die Amöben in den bisher besprochenen Fällen als relativ unschuldige Schmarotzer auffassen. Dem gegenüber werden wir in den folgenden Abschnitten den Nachweis erbringen, dass morphologisch nicht unterscheidbare Organismen die Erreger einer echten Dysenterie sind. Diese beiden Thatsachen wären auf zwei verschiedene Weisen mit einander zu vereinen. Erstens könnte man sich auf anscheinend analoge Erfahrungen aus dem Bereiche der Bakteriologie stützen und z. B. sagen: wie die virulentesten Pneumoniekokken lange Zeit im Körper ganz gesunder Menschen existiren, so brauchten auch die Dysenterieamöben in allen Individuen, die sie beherbergten, nicht nothwendig eine Dickdarmerkrankung zu erzeugen; es wäre zum Ausbruch der specifischen Infection immer eine bestimmte Organ-Disposition erforderlich. Aber dies

Beispiel gestattet keinen vollkommenen Vergleich. Der Pneumoniecoccus hat im gesunden Individuum einen ganz anderen Wohnsitz als im pneumonisch erkrankten, der Schritt von der Mundhöhle in die Lungenalveolen ist ein weiter, die Amöben des normalen Darmes dagegen müssen regelmässig denjenigen Abschnitt der letzteren, in dem sich der dysenterische Process localisirt, passiren. Für die Pneumonie — im Gegensatz zu der Dysenterie — bestände also die Möglichkeit, dass die Bedingung ihrer Entstehung nicht in einer besonderen localen Disposition, sondern einfach in der Verwirklichung eines mechanischen Transports der Krankheitserreger von dem Orte seiner gewöhnlichen Ansiedelung in die Lunge zu suchen wäre.

Eine andere, bessere Analogie lässt sich aus den neuesten Erfahrungen über das Verhalten des Cholerabacillus ableiten. Einwandfreie Beobachtungen haben gelehrt, dass der Keim der Cholera, ohne ernstliche Krankheitserscheinungen zu erregen, im Dünndarminhalt der Menschen nicht nur existiren, sondern sich sogar darin vermehren kann. Der Grund dafür, dass er keinen Choleraanfall erzeugt, scheint nicht in der geringeren Infectiosität des Parasiten, sondern in der fehlenden Disposition des Wirthes zu liegen. Aehnliche Verhältnisse könnten für die Amöben der Fäces bestehen. Indessen sprechen doch verschiedene Umstände gegen die Geltung dieses Vergleichs. Die Cholerabacillen finden sich nur in relativ gesunden Individuen während der Dauer einer Choleraepidemie, die Amöben dagegen häufig gerade an Orten, wo Dysenterieen völlig fehlen oder selten sind. Die ersteren schmarotzen im Darme nur beschränkte Zeit und werden dann dauernd eliminirt, die letzteren dagegen bleiben lange Zeit dauernde Parasiten des Darmes, ohne doch je wirkliche Krankheitserscheinungen hervorzurufen, auch dann nicht, wenn das Individuum, das ihnen als Wirth dient, seinen Aufenthaltsort wechselt und sich in Gegenden endemischen Vorkommens der Dysenterie begiebt. Das spricht entschieden gegen die Auffassung der persönlichen Disposition als des wichtigsten causalen Momentes.

Zweitens könnte man in einer Verschiedenheit der Virulenz den Schwerpunkt der Frage suchen. Wir glauben dieser Auffassung eine experimentelle Begründung gegeben zu haben. Die Amöben des dysenterischen Stuhles sind (für Katzen) pathogen, die des normalen nicht. Die Versuche, die zum Beweise dienen, werden wir im neunten Capitel beschreiben.

III. Die Amöben des dysenterischen Stuhles.

Während Amöben in Egypten nur ausnahmsweise in den Darmentleerungen von gesunden oder anderweitig erkrankten Individuen vorkamen, bildeten sie einen regelmässigen Befund in den von uns in Alexandrien untersuchten dysenterischen Stühlen. Im Folgenden besprechen wir ihre Eigenschaften im Einzelnen:

1. Die Grösse der Dysenterieamöben wechselt sehr erheblich. Die kleinsten Formen, von ca. 10 μ Durchmesser, gehen also nicht über die Dimensionen weisser Blutkörperchen hinaus, sind aber im übrigen scharf genug von ihnen zu unterscheiden. Gerade diese jüngsten Entwickelungsphasen der Amöben pflegen in jeder Beziehung den Amöben des normalen Stuhles zu gleichen. Die grössten Formen dagegen, die 50 μ im mittleren Durchmesser erreichen, und selbst überschreiten können, haben schon dieser Dimensionen wegen — wenigstens nach unserer Erfahrung — keine Analogieen unter den gewöhnlichen Parasiten des Darmes. Im Durchschnitt betrachtet, wiegen die grösseren Individuen im dysenterischen Stuhl an Zahl entschieden vor; indessen kommen bemerkenswerthe Verschiedenheiten vor. Einzelne Krankheitsfälle schienen uns durch die besonders üppige Entwickelung der Parasiten ausgezeichnet zu sein, so dass wir anfangs geneigt waren, etwa darnach Varietäten von Amöben zu unterscheiden. Doch ergab sich bei fortgesetztem Studium, dass von einer Regel keine Rede sein konnte. Wenn wir z. B. tagelang in den Fäces eines und desselben Falles nichts anderes als wahrhaft riesige Amöben beobachtet hatten, so stiessen wir dann später auf kleinere und kleinste Formen und umgekehrt. Die „Riesenamöben“ von 150 bis 222 μ, die Kartulis, noch bevor er die eigentlichen Dysenterieamöben gekannt hat, aus den Stühlen von Individuen, die an chronischen Darmbeschwerden litten, beschrieben hat, haben wir niemals beobachten können. Wenn ihre Existenz bestätigt werden sollte, so dürfte es wohl unzweifelhaft sein, dass sie mit der wahren Dysenterie nichts zu thun haben.

2. Der Körper der Amöben besteht aus einem zähflüssigen Protoplasma, über dessen elementare Zusammensetzung wir nichts näheres sagen können. Jedenfalls sind wir der Ansicht, dass man ohne Zwang keiner einzigen der drei über die Constitution des Protoplasmas aufgestellten Hypothesen für unseren Fall Geltung einräumen kann. Weder die Beobachtung des frischen Objectes mit den besten optischen Hülfsmitteln, noch die Anwendung verschiedenartiger Fixations- und Färbungsmethoden spricht unwiderleglich für eine Zusammensetzung des amöboiden Protoplasmas aus Fasernetzen (Heitzmann), aus „Elementarkörnern“

(Altmann), oder aus Bläschen, ähnlich denen des Schaumes (Bütschli); die Bilder, die man zu sehen bekommt, lassen sich bald in dem einen, bald in dem anderen Sinne interpretiren. Berechtigt erscheint hingegen zweifelsohne die Scheidung der Leibessubstanz der Amöben in ein Ento- und Ektoplasma, eine innere und äussere Zone, jedoch nicht in der Weise, wie sie von fast allen Beobachtern bisher beliebt worden ist: Die Trennung der beiden Schichten ist nur eine temporäre, nicht eine dauernde. Das Ektoplasma bildet sich, genau wie wir das oben für die Amöben des normalen Stuhles beschrieben haben, nur zeitweise aus dem Entoplasma hervor und vereinigt sich früher oder später wieder mit dem letzteren. Eine Scheidung der beiden Zonen ist nur möglich, so lange sich die Amöbe bewegt, nicht aber bei der ruhenden Amöbe. Dann erscheint das Ektoplasma als eine homogene Substanz, die weniger lichtbrecheud ist, als das Entoplasma. Das letztere selbst ist nie ganz homogen, sein Aussehen unterliegt aber bedeutenden Schwankungen. Darauf beruht die grosse Variabilität des mikroskopischen Bildes, die bei oberflächlicher Beobachtung zu der Meinung veranlassen könnte, als ob man mit Amöben verschiedener Art zu thun hätte.

Wir können unterscheiden:

a) eine Form mit sehr schwach differenzirtem Entoplasma. Dasselbe ist fast structurlos, nur von wenigen zerstreuten Körnchen durchsetzt, sein stärkeres Lichtbrechungsvermögen unterscheidet es aber deutlich von dem Ektoplasma. Dies ist auch die Form, unter der die Amöben der normalen Fäces zu erscheinen pflegen.

b) Zweitens kann das Entoplasma stark gekörnt sein, es verdient dann den Namen „Körnerplasma“, der ihm wohl mehr in Rücksicht auf die zoologischen Beschreibungen anderer Amöben, von verschiedenen Seiten gegeben worden ist. In Wahrheit kann man auf die Dysenterieamöben — nach unserer Erfahrung wenigstens — diese Bezeichnung nur verhältnissmässig selten anwenden. Die Körner selbst sind von unregelmässiger Grösse, meist recht fein.

c) Drittens ist das Entoplasma wesentlich ein Conglomerat von grösseren oder kleineren Vacuolen. Diese Form ist vieleicht die häufigste von den Dysenterieamöben repräsentirte. Uebrigens sind wir durchaus nicht berechtigt, auch die oben beschriebenen feinen Granulationen mit Councilman und Lafleur als optischen Ausdruck kleinster Vacuolen zu betrachten. Es braucht kaum bemerkt zu werden, dass diese Vacuolen nicht mit den sogenannten contractilen Vacuolen freilebender Protozoen auf gleiche Stufe zu stellen sind. Ebensowenig sind sie als Nahrungsvacuolen zu betrachten.

d) Viertens kann das Entoplasma derartig mit Fremdkörpern erfüllt sein, dass man kaum eine protoplasmatische Structur dazwischen erkennt. In erster Linie sind das rothe Blutkörper. Oft genug sieht man Amöben, die einem Haufen zusammengebackener Blutzellen ähnlich sehen, noch in activster Bewegung. Manchmal sind Bakterien, Kokken, Bacillen und deren Sporen in gleichen Massen im Entoplasma aufgehäuft. Meist nehmen freilich die Fremdkörper nur einen kleinen Theil des letzteren ein. Ausser rothen Blutkörpern und Bakterien sind es ausnahmsweise auch Leukocyten; auf gewisse andere Inhaltselemente, die nicht leicht zu interpretiren sind, kommen wir bei Besprechung der Fortpflanzungsverhältnisse zurück. Nicht selten sind blasse, farblose, homogene, runde Körner von einem Durchmesser, der immer hinter dem von rothen Blutzellen zurückbleibt, im Entoplasma in geringer Zahl vorhanden. Wir möchten dieselben als Derivate der letzteren betrachten, Zwischenstufen wären rothe Blutelemente von kleineren Dimensionen, sogenannte Mikrocyten. Es dürfte keinem Zweifel unterliegen, dass die Blutzellen als Nahrungsmaterial von den Amöben verbraucht werden. Pigment scheint dabei nur ausnahmsweise frei zu werden; das betonen wir im Gegensatz zu Councilman und Lafleur. Von einer Verwandlung des Hämoglobins in Melanin, wie sie die Malariaplasmodien regelmässig vollziehen, kann hier im Allgemeinen keine Rede sein.

Wie sich von selbst versteht, finden sich alle Uebergänge zwischen den beschriebenen Bildern, die das Entoplasma darbietet. Ob dasselbe mehr homogen, granulirt oder vacuolisirt erscheint, dürfte nicht nur von dem Ernährungszustande der Amöbe, sondern namentlich von dem Medium, in dem sie sich befindet, abhängig sein. Aus zoologischen Erfahrungen ist bekannt, dass die Protoplasmastructuren dieser niederen Organismen je nach der Flüssigkeit, in der sie leben, erheblich variiren können. Die Concentration der Darmsecrete und -Transsudate spielt hier wohl die Hauptrolle.

3. Die Amöben der Dysenterie besitzen, wie die des normalen Stuhles stets einen Kern, bei den beweglichen Individuen pflegt er freilich nur selten sichtbar zu sein, auch wenn der Amöbenkörper wegen des Fehlens von Körnelungen, Vacuolen und Fremdkörpern ganz durchsichtig ist. Bei reichlichem Vorhandensein von Vacuolen ist er jedoch manchmal auch in recht activen Exemplaren deutlich zu sehen. Er hat etwa die Grösse einer grösseren Vacuole, im Mittel 6 μ im Durchmesser, ist ebenfalls völlig rund, durch die Beschaffenheit seines Inhaltes, der stärker lichtbrechend ist, als derjenige der Vacuolen, und ganz besonders durch seine kräftigeren, unregelmässigen, oft unterbrochen erscheinenden Contouren von jenen unterschieden. Seine Lage im Leib der Amöbe ist fast immer eine

excentrische. Einen deutlichen Kernkörper, dessen Existenz nach der übrigens alleinstehenden Bemerkung von Lösch als regelmässig angesehen werden könnte, haben wir nur ausnahmsweise gefunden und zwar in fixirten Präparaten. Häufig ist dagegen der Kerninhalt leicht gekörnt. Wie die ganz präcise Angabe von Lösch, die sich auf frische Amöben bezieht, sich erklärt, ist uns bis jetzt nicht verständlich; sie wäre vielleicht der einzige Grund, der uns veranlassen könnte, eine wesentliche Verschiedenheit der von ihm und uns gesehenen Parasiten zuzulassen.

Im Ruhezustande der Amöbe und namentlich nach Eintreten von Absterbeerscheinungen an ihrem Körper wird der Kern meist von selbst sichtbar, stets gelingt es, seine Anwesenheit durch Zusatz von Reagentien wie Essigsäure, Sublimat u. s. w. zum frischen Präparat festzustellen. Ein wichtiger Charakter, der differentialdiagnostisch bedeutsam ist, besteht in der schweren Färbbarkeit des Kerns nach dem Fixiren. Es scheint das übrigens eine ziemlich allgemeine Eigenschaft der parasitären Protozoen darzustellen. Die Fixirung und Conservirung der Amöben des dysenterischen Stuhles ist nicht schwer. Sie gelingt auf verschiedene Weise. Entweder man lässt einen Schleimtropfen oder -Fetzen, der Amöben enthält, direct in eine der üblichen Fixirflüssigkeiten einfallen und behandelt sie dann weiter wie Organstückchen, die eingebettet geschnitten und gefärbt werden können. Eine andere einfachere Methode besteht darin, dass der zähe Schleim auf Deckgläsern in möglichst dünner Schicht schnell ausgebreitet und sofort unter Vermeidung des Antrocknens in Fixirmittel gebracht wird. Noch einfacher ist und zum Theil ganz leidliche Resultate ergiebt das Antrocknen an Deckgläsern mit nachfolgendem Einlegen in Fixirflüssigkeiten. Die Färbung des Kernes der Amöben gelingt nach Anwendung aller dieser Methoden mit Hülfe von guten Kernfärbungsmitteln. Die Intensität, mit der die Farbe aufgenommen wird, ist meist eine sehr geringe. Besondere Structurverhältnisse im Kern werden gewöhnlich trotz genauer Innehaltung der für die Darstellung der Kernstructur erprobten Vorschriften nicht aufgedeckt. Das, was durch die Farbe hervorgehoben wird, ist regelmässig fast nur die Kernmembran, in seltenen Fällen auch ein einzelner grösserer Kernkörper. Die Fixirung des Protoplasmas ist eine im Ganzen recht mangelhafte, sie kann die Untersuchung im frischen Zustande in keiner Weise ersetzen. Weitere Bemerkungen über das Verhalten der Amöben gegenüber Reagentien folgen im § 8 dieses Abschnittes und bei der Besprechung der Verhältnisse, die bei den innerhalb des Gewebes lebenden Amöben zu Tage treten (V. Capitel).

4. Die Art und Weise, in der die Bewegung bei den Dysenterieamöben erfolgt, entspricht ganz unserer, im vorhergehenden Capitel gegebenen Schilderung. Ob nun die Bewegung in einer blossen Gestalts-

veränderung oder in wirklicher Locomotion besteht, immer ist das Ectoplasma in erster Linie daran betheiligt. Dasselbe zeigt sich zuerst als ein stumpfer, rundlicher, ganz homogener Fortsatz, der sich aus der Substanz des Entoplasmas hervorbildet. Kommt es zur Ortsbewegung, so folgt das letztere der Strömungsrichtung des ersteren, und die stärker brechende Masse des Entoplasmas ersetzt allmählich die schwächer brechende des Fortsatzes. Von Neuem stülpt sich an derselben oder an anderer Stelle das Ectoplasma hervor, und nachströmt wieder die innere Leibessubstanz. Häufig geht die Vorwärtsbewegung dieser Beschreibung genau entsprechend ruckweise vor sich; nicht selten ist aber von einem Absetzen des Stroms keine Rede, sondern continuirlich fliesst das Entoplasma die Wege entlang, die ihm durch das Ectoplasma gebahnt werden. Wo eine Ortsbewegung dagegen nicht erfolgt, da wechseln die Fortsätze bloss ihre Lage am Körper der Amöbe, sie treten auf und verschwinden, bald continuirlich in einander übergehend, bald discontinuirlich neu gebildet. Manchmal scheinen, wie auch einzelne frühere Autoren bemerkt haben, diese ectoplasmatischen Vorstülpungen wie eine Welle um die centrale Masse herumzulaufen; zweifelsohne ist es aber nicht etwa eine und dieselbe Substanz, die diesen Kreislauf durchmacht, sondern es handelt sich um fortwährende Neubildung und Rückbildung eines der Zusammensetzung nach gleichen Stoffes an den verschiedenen Stellen der Peripherie. Es ist nicht leicht, sich eine Vorstellung davon zu machen, wie diese Vorgänge mechanisch begründet sind. Am ehesten gelingt es noch, wenn wir als Grundlage der inneren plasmatischen Structur ein contractiles Fasernetz annehmen, dessen Zwischenräume von zähflüssiger Masse erfüllt sind. Contrahirt sich an einem Punkte der Peripherie das Fasergerüst, so tritt die homogene Zwischensubstanz als stumpfer Fortsatz hervor, um bei Nachlassen der Zusammenziehung wieder zu verschwinden. Pflanzt sich die Contraction der Peripherie folgend fort, so ergiebt sich jenes wellenartige Fortschreiten der Pseudopodien. Die Locomotion wird jedenfalls wesentlich durch äussere Reibungswiderstände beeinflusst und lässt sich unter Zuhülfenahme derselben vielleicht durch abwechselnde partielle und totale Contractionen des entoplasmatischen Fasergerüstes erklären. Indessen ist hier nicht der Ort, darauf näher einzugehen.

5. Die Ernährung der Amöben könnte man versucht sein, ausschliesslich auf dem Wege der Intussusception erfolgen zu lassen, da ja das Vorkommen von nährfähigen Fremdkörpern im Leibe unserer Parasiten geradezu die Regel bildet. Indessen ist letzteres, wie wir oben gesehen haben, bei der Mehrzahl der Amöben normaler Fäces nicht der Fall; die Möglichkeit der Ernährung durch Diffusion lässt sich deswegen

nicht bestreiten. Die Aufnahmefähigkeit der Parasiten für Fremdkörper ist unter Umständen eine wahrhaft enorme, wie jene beweglichen Conglomerate rother Blutkörperchen beweisen, in die sich oft die Amöben verwandeln. Bis jetzt ist es allerdings weder uns trotz besonders daraufhin gerichteter Bemühungen, noch einem der früheren Autoren gelungen, den Act der Aufnahme von Fremdkörpern unter dem Mikroskope zu verfolgen. Aller Analogie nach zu urtheilen, dürfte dieselbe vermittelst der Pseudopodien erfolgen; da sich die Inhaltsbestandtheile kaum jemals in Vacuolen befinden, scheint weder die erste Aufnahme der Nahrungspartikel in solchen zu erfolgen, noch auch deren nachträgliche Bildung für die Assimilation der Nahrung von Nöthen zu sein. Eine Ausscheidung von schon völlig verarbeiteten Fremdkörpern aus dem Leibe der Amöben mag vorkommen, ist aber bisher nicht beobachtet worden. Dei Verdauung der rothen Blutkörper durch die Parasiten scheint übrigens, wie schon bemerkt, fast ohne Rest, namentlich ohne Abscheidung von Pigment vor sich zu gehen.

Ausdrücklich bemerkt sei noch, dass wir eine Scheidung der Substanz der Amöben in drei Schichten: Nahrungsplasma, Körnchenplasma und Bewegungsplasma, die Kartulis nach dem Vorgange von Brass gelten lässt, nie gesehen haben.

Die Athmung der Amöben in dem sauerstoffarmen Medium, in dem sie sich befinden, wird vielleicht durch ihre lebhaften Bewegungen erleichtert; die Vorliebe für rothe Blutkörper, die sie bei der Wahl ihrer Nahrung offenbar bekunden, kann nicht ohne Weiteres durch erhebliches Sauerstoffbedürfniss erklärt werden, denn die Reduction des Hämoglobins dürfte bei jenen in dem kohlensäurereichen Darminhalt schon eher erfolgt sein, als ihre Aufnahme durch die Amöben. Leider stellen sich der experimentellen Behandlung dieser Frage noch unübersteigliche Hindernisse in den Weg, da die Conservirung und Cultur der Amöben unter künstlichen Verhältnissen bis jetzt nicht gelungen ist.

6. Die Fortpflanzung der Dysenterieamöben könnte, wenn wir von den bei ihren nächsten Verwandten unter den Protozoen herrschenden Verhältnissen ausgehen, in zweierlei Weise erfolgen, entweder durch einfache Zweitheilung oder durch Sporulation. Mit letzterem Ausdruck bezeichnet man bekanntlich einen bei den niederen Organismen weit verbreiteten Process, wobei aus dem ursprünglichen Individuum (durch wiederholte Zweitheilung) eine grössere Zahl kleiner unter sich gleichartiger Keime entsteht. Weder der eine noch der andere Modus ist für die Amöben des normalen oder dysenterischen Darmes in sicherer Weise festgestellt. Für das regelmässige Vorkommen einfacher Zweitheilung sprechen verschiedene Gründe. Erstens ist es eine unbestreitbare Thatsache, dass

die mittleren und grossen Formen der Amöben in den Fäces bei Weitem vorherrschen, während die kleinen und kleinsten verhältnissmässig selten zur Beobachtung gelangen. Die Vervielfältigung der Amöben muss aber unzweifelhaft in reichlichster Weise erfolgen, da trotz einer in grösstem Maassstabe bestehenden Ausscheidung von Parasiten während längerer Zeiträume durchaus keine Verminderung ihrer Zahl einzutreten braucht. Wird die Fortpflanzung durch einfache Theilung der Individuen erzielt, so ist das obige Verhältniss ohne Weiteres verständlich. Setzte man aber das Vorkommen der Sporulation als einzige Form der Vervielfältigung voraus, so müsste man schon zu dem Aushülfsmittel greifen, diesen Act nur an bestimmten Stellen des Darmes vor sich gehen zu lassen, die den neu entstandenen jungen Keimen einen gewissen Schutz gegenüber dem durch mechanische Kräfte erfolgenden Ausscheidungsvorgang gewährten; man müsste etwa die Art der Sporulation ausschliesslich in das Gewebe der Darmwand verlegen. Eine thatsächliche Unterlage für diese Vermuthung fehlt aber vollständig. In Gewebsschnitten findet man nicht den geringsten Anhaltspunkt dafür.

Zweitens kommen manchmal Bilder zur Beobachtung, die direct als beweisend für den hier vorausgesetzten Theilungsprocess gelten können. Wir haben zwei solche in Fig. 5, Taf. VI wiedergegeben.

Zugeben müssen wir freilich, dass der directe Nachweis einer Kern- und Zelltheilung bei den Amöben noch zu leisten ist. Wahrscheinlich wird es sich hier, wie in dem nicht gerade zahlreichen bisher bei Protozoen beobachteten analogen Fällen, um eine Art von Karyokinese handeln.

Dem gegenüber sind weder von unserer Seite, noch von Seiten der früheren Autoren Befunde zu verzeichnen, die für die Existenz eines eigentlichen Sporificationsprocesses bei unseren Parasiten in's Feld geführt werden könnten. Dass die von Cunningham in diesem Sinne ausgelegten Bilder keinen Anspruch auf Anerkennung erheben können, ist im vorigen Capitel schon gesagt worden. Immerhin möchten wir auf Grund einiger Beobachtungen die Annahme für möglich halten, dass eine Art von Mittelding zwischen einfacher Theilung und Sporenbildung als Fortpflanzungsmodus bei den Dysenterieamöben vorkommt. Die Fig. 6 auf Tafel VI sollen eine Anschauung davon geben. Wir haben hier eingeschlossen in eine Art von Kapsel, die durch ihre starke Lichtbrechung an degenerirte Amöben erinnert, 1 bis 3 bis 5 kleinere unter sich gleiche wenig differenzirte Körperchen vor uns. Eine weitere Entwickelung, ein Freiwerden der letzteren unter dem Mikroskop haben wir nicht constatiren können. Ganz zweifelhafter Natur sind andere Einschlüsse in dem Körper der Amöben, die wir einige Male gesehen haben (Fig. 7, Taf. VI). Sie

erscheinen wie Blasen, die mit sehr kleinen spindelförmigen Körperchen erfüllt sind.

7. Nichts mit dem Fortpflanzungsprocess als solchem hat im Allgemeinen die Bildung von Dauerformen zu thun, die ja in der ganzen Classe der Protozoen weit verbreitet ist. Häufig sind die resistenten Zustände zugleich Sporen, sog. „Dauersporen", aber auch die erwachsenen Phasen können durch Einkapselung zu Dauerformen werden. Man redet dann gewöhnlich von Dauercysten. Die höchst problematischen Sporen Cunningham's sollen in die erste Kategorie gehören; zur zweiten wären die von Grassi und Calandruccio beschriebenen „encystirten Amöben" zu rechnen. Weder wir noch einer der anderen Autoren haben die Existenz ähnlicher Zustände durch unmittelbare Beobachtung bestätigen können. Es unterliegt allerdings keinem Zweifel, dass die Amöben sich unter Umständen in Dauerformen irgend einer Art verwandeln müssen. Ohne diese Annahme erscheint die Fortpflanzung der Amöben durch Infection von einem Individuum auf das andere kaum verständlich. Es ist aber durchaus fraglich, ob die resistenten Zustände sich schon innerhalb des menschlichen Organismus bilden. Die einzige Thatsache, die wir speciell in der Absicht, diese Frage der Entscheidung näher zu bringen, festgestellt haben, ist folgende. Dysenterische Fäces, die reichliche Mengen lebender Amöben enthielten, wurden für $^1/_4$ Stunde in eine Kältemischung gestellt, so dass sie völlig durchfroren. Nach dem Aufthauen untersucht, zeigten sie keine Spur von Amöben, erwiesen sich jedoch noch für eine Katze infectiös, d. h. erzeugten in das Rectum derselben injicirt einen hämorrhagischen Dickdarmkatarrh mit üppiger Wucherung von Amöben. Da wir sonst auf keine Weise mit Material, das frei war von Amöben, ein ähnliches Resultat erzielen konnten, möchten wir vorläufig annehmen, dass sich unter dem Einfluss der Kälte Dauerformen in den Fäces gebildet hatten, die später die Infection vermittelten. Leider waren wir selbst nicht in der Lage, durch weitere Untersuchungen diese Vermuthung auf ihre Berechtigung zu prüfen. Es wurde nur gleichzeitig festgestellt, dass die Aufbewahrung amöbenhaltiger Fäces bei Temperaturen von 15 bis 25° während 6 bis 24 Stunden deren Infectiosität vernichtete, dass also unter diesen Umständen die Bildung von Dauerformen nicht eintrat.

8. Eine besondere Besprechung verdienen die Bedingungen, unter denen die Dysenterieamöben absterben, und die Formen, die sie unter diesen Verhältnissen annehmen. — Unzweifelhaft ist es, dass diejenigen Amöben, die bei der Untersuchung der Fäces im frischen Zustande die beschriebene charakteristische Beweglichkeit zeigen, als lebenskräftige Organismen zu betrachten sind. Wir haben durchaus keinen Grund, hier von künstlich hervorgerufenen, etwa als präagonische Erscheinungen auf-

zufassenden Bewegungen zu sprechen, da dieselben in jeder Weise den Stempel der Spontaneität an sich tragen, auch völlig den bisher an freilebenden Organismen beobachteten Vorgängen entsprechen. Ein weiterer Beweis dafür ist, dass die Intensität der beobachteten Bewegung gewöhnlich am grössten ist bei den Proben, die unmittelbar vor der Beobachtung mit dem dysenterischen Stuhl entleert sind, und dass im Allgemeinen die Lebhaftigkeit der Gestalts- und Ortsveränderungen um so geringer wird, je längere Zeit sich die Amöben ausserhalb der natürlichen Lebensbedingungen befinden. Es soll freilich damit nicht gesagt sein, dass diejenigen Amöben, die im Moment der mikroskopischen Untersuchung unbeweglich erscheinen, schon auf dem Wege des Absterbens begriffen sind. Im Gegentheil lässt sich manchmal constatiren, dass dieselben nur in ein vorübergehendes Stadium der Ruhe eingetreten sind, das anscheinend durchaus spontan, d. h. unter Gleichbleiben der äusseren Bedingungen wieder in das bewegliche übergeht. Ein solcher Wechsel dieser beiden Zustände kann sich sogar in unbestimmten Intervallen wiederholen, bis schliesslich die Beweglichkeit dauernd erlischt. In anderen Fällen kann man durch Herbeiführung günstigerer Bedingungen schon zur Ruhe gekommene Amöben wieder zur Bewegung reizen, bezw. langsam gewordene Bewegungen beschleunigen. Besonders auffallend ist die Wirkung einer Temperatursteigerung des Präparates auf einen der Körperwärme sich nähernden Stand. Alle Beobachter stimmen darin überein, dass die Beweglichkeit der Amöben bei jener Temperatur am ausgesprochensten ist. Immerhin sind auch bei niederen Wärmegraden, z. B. der bei unseren Beobachtungen gewöhnlich herrschenden Mitteltemperatur von 25 bis 27° C. die Bewegungen lebhaft genug. In manchen Stühlen, die in der ersten Stunde nach der Entleerung examinirt wurden, zeigten sich alle Amöben ohne Ausnahme ausgezeichnet beweglich, ohne dass eine besondere Vorrichtung zur Erwärmung des Präparates getroffen worden wäre. Wie weit man mit der Temperatur heruntergehen darf, haben wir nicht durch besondere Versuche festgestellt. Jedenfalls kann man als Regel für die diagnostische Praxis hinstellen, dass die in unserem Klima gewöhnliche Zimmertemperatur durchaus hinreichend ist, um die Bewegung der Dysenterieamöben zu gestatten. Vorausgesetzt ist nur, dass die Stuhlprobe frühzeitig genug nach der Entleerung untersucht wird. Eine Grenze für die Zeit, die bis zur Beobachtung verstreichen darf, lässt sich nicht angeben. Wenn nur vereinzelte, ursprünglich bewegliche Amöben im Stuhle vorhanden sind, kann man nicht schnell genug untersuchen; aber wenn auch deren Zahl eine grössere ist, kann schon nach Verlauf weniger Stunden die Beobachtung negativ ausfallen. Als äusserste Grenze, innerhalb deren bei den

angegebenen Aufbewahrungsbedingungen noch ausnahmsweise bewegliche Amöben zur Beobachtung kommen, ist nach unserer Erfahrung der Termin von 24 Stunden anzugeben. Im Allgemeinen genügt aber diese Frist, um nicht nur die Beweglichkeit der Dysenterieamöben völlig aufzuheben, sondern sogar dieselben bis auf die letzten Spuren zu zerstören.

Das Aussehen, das die absterbenden Amöben bieten, ist ein verschiedenes. Das erste Zeichen dafür, dass die Vitalität der Parasiten schwächer wird, ist das Eintreten der Bewegungslosigkeit. Die Amöbe nimmt dabei stets eine sphärische Form an, die Differenzirung zwischen Ento- und Ectoplasma verschwindet, der Kern wird häufig sichtbar. Gewissermassen als eine chemische Reaction auf den Eintritt des Absterbevorganges möchten wir die folgende betrachten. Setzt man zu einem Präparat, das reichlich Amöben enthält, eine verdünnte Lösung einer basischen Anilinfarbe — Gentianaviolett scheint sich am besten zu eignen — so sieht man, wie die Amöben, die vorher in Bewegung begriffen waren, die letzteren fortsetzen, ohne in ihrer Substanz den Farbstoff aufzunehmen. Dagegen färben sich die Fremdkörper, die sie enthalten, namentlich diejenigen bakterieller Natur, intensiv. Eine Reihe von Parasiten, die schon vor dem Zusatz des Farbstoffes unbeweglich waren, verhalten sich ganz ebenso, andere dagegen färben sich von vornherein diffus, aber etwas schwächer wie die Fremdkörper, die sie enthalten. Der Schluss liegt nahe, dass gerade diese dritte Gruppe von parasitären Formen durch die Farbstoffaufnahme ihre mangelnde Vitalität bekunden, während die ersteren beiden, die sich gegen die Färbung noch refractär verhalten, als lebensfähig zu betrachten sind. Dass analoge Beobachtungen bei Bakterien gemacht worden sind, ist bekannt.

Im weiteren Verlauf der Degeneration können wir dreierlei Modi unterscheiden, nämlich die colloidale Umwandelung der Amöben, den hydropischen Zerfall ihrer Substanz und die Auflösung des ursprünglich einheitlichen Körpers durch sprossenartige Abschnürung von Theilstücken. Der erstere Vorgang charakterisirt sich dadurch, dass der Leib der Amöben homogener wird und zu gleicher Zeit stärker das Licht bricht, etwa wie Fett. Bei einiger Uebung kann man schon allein aus dem Vorkommen solcher Körper im Stuhl auf die Infection desselben mit Amöben schliessen. Wie diese colloidalen Massen sich weiter verändern, können wir nicht angeben. Den hydropischen Zerfall der Amöben haben wir dagegen unter dem Mikroskop beobachtet. Im Gegensatz zu der erstbesprochenen Metamorphose wird hier der Zusammenhang der Elemente der Amöben sichtlich immer geringer, die Vacuolen schwellen an, platzen, der Restkörper zerfällt in eine körnige Masse. Vielleicht nur als ein Vorstudium dieser Art

des Zerfalles tritt die Zerschnürung der Amöben in mehrere runde Stücke verschiedener Grösse auf. Das mikroskopische Bild erinnert, wenn wir von den Dimensionen absehen, an die Sprossung der Hefe (s. Fig. 4, Taf. VI). Von einem Fortpflanzungsprocess kann aber in unserem Falle nicht die Rede sein, dagegen spricht schon das Verhalten des Kernes, den man öfters ungetheilt und unverändert in dem einen Theilstücke auffindet.

Künstlich beschleunigen lässt sich das Absterben der Amöben auf verschiedene Weise. Von der Wirkung verschiedener Temperaturen war oben schon die Rede. Zusätze von Flüssigkeiten, welcher Art sie auch sein mochten, haben in unseren Experimenten nie einen die Lebensfähigkeit conservirenden Einfluss gezeigt, im Gegentheil, stets die letztere mehr oder weniger herabgesetzt. In einem der folgenden Abschnitte, in dem wir über unsere Culturversuche mit Amöben sprechen werden, findet sich das Nähere hierüber. Des therapeutischen Interesses wegen haben wir einige Versuche mit Medicamenten angestellt. Zu unserer Ueberraschung erwiesen sich Lösungen von Tannin (0·3 Procent), Borsäure (1 Proc.) und Infuse von Rad. Ipecacuanha (0·3 Proc.) als ziemlich indifferent für die Amöben, die nach einstündiger Einwirkung derselben noch ihre Beweglichkeit bewahrten. Mit Chinin hatte schon Lösch experimentirt, nach seiner Angabe hätte eine Lösung von 1:5000 Chinin. sulfur. in Wasser die Bewegungen der Amöben dauernd sistirt.

9. Wie am Anfang dieses Abschnittes bemerkt wurde, ist das Vorkommen der Amöben in den Stühlen der an egyptischer Dysenterie erkrankten Individuen ein regelmässiges. Das soll aber nicht heissen, als ob sich die Parasiten in jedem Stuhle und mit gleicher Leichtigkeit auffinden lassen müssten. Es sind vor allem die schleimigen Bestandtheile der Entleerungen, in denen man nach den Amöben zu fahnden hat. Namentlich in den frischen Fällen sind es die eiweissartigen, glashellen, oft mit Blutstreifen durchzogenen Schleimmassen, die die Parasiten in grössten Mengen beherbergen, in späteren Stadien der Krankheit kommen dann mehr die trüben an gehacktes Fleisch erinnernden Partikelchen in Betracht, die neben Schleim viel celluläre Elemente und Detritus enthalten. In sehr schweren Fällen, die dem Exitus letalis sich nähern, finden wir die Amöben häufig auch in der reichlich secernirten, vorwiegend serösen, wenig mit Schleim gemengten Flüssigkeit zerstreut.

Die Statistik unserer Untersuchungsresultate lehrt nun, dass wir unter 50 Fällen von egyptischer Dysenterie die Amöben in dem fünften Theile derselben in den Fäces vermisst haben. Wir betonen ganz besonders diese Thatsache, weil Kartulis, der ja auf demselben Versuchsfelde gearbeitet hat, die Angabe macht, die Amöben in ca. 500 Fällen

von Dysenterie stets gefunden zu haben. Unserer Meinung nach ist unser Ergebniss nicht etwa dazu angethan, als Gegenbeweis gegen die Annahme einer ätiologischen Beziehung zwischen egyptischer Dysenterie und Amöben verwerthet zu werden. Auch bei der tuberculösen Lungenerkrankung gelingt es nicht, unter allen Umständen die specifischen Bacillen im Auswurf nachzuweisen, ebensowenig die Malariaplasmodien im Blut bei allen Fällen von Intermittens.

Eine Reihe von Ursachen kann hier wie dort das negative Untersuchungsresultat bedingen. In erster Linie könnte man die Schuld dem Umstande zuschreiben, dass die Untersuchung nicht in der nöthigen Ausdehnung vorgenommen wurde, um das Vorhandensein von Amöben im Stuhl auszuschliessen. Zweifellos dürfte sich ein Theil unserer negativ verlaufenen Fälle, in denen wir nur Gelegenheit hatten, eine oder einige wenige Entleerungen nach Amöben zu durchsuchen, in dieser Weise erklären. Immerhin verdient es bemerkt zu werden, dass wir nur dann das Resultat unserer Beobachtungen als negativ anfgeführt haben, wenn wir beide eine ganze Reihe verschiedener Präparate aus demselben Stuhle vergeblich durchgemustert hatten. — Weniger in's Gewicht fallen dürfte ein anderes Moment, dass bei der oben geschilderten grossen Empfindlichkeit der Amöben äusseren Einflüssen gegenüber unter Umständen zu berücksichtigen wäre, die Möglichkeit nämlich, dass ursprünglich in der dysenterischen Entleerung vorhandene Parasiten durch schnell eingetretene Degeneration sich dem mikroskopischen Nachweis entzogen haben könnten. Gerade auf absolut frisches Untersuchungsmaterial haben wir den grössten Werth gelegt und von vornherein auf die Ausnutzung eines in dieser Beziehung nicht einwandfreien Materials verzichtet. — Von grösster Bedeutung für den Ausfall des Untersuchungsergebnisses war dagegen zweifelsohne das Stadium, in dem sich das dysenterisch erkrankte Individuum befand und die Behandlung, die es ärztlicherseits erfahren hatte. Am besten sprechen dafür folgende Zahlen: in acht Dysenteriefällen aus der ersten Woche der Erkrankung fehlten die Amöben nur ein einziges Mal, in ebensoviel chronischen Fällen, die sämmtlich älter waren als einen Monat, nicht weniger als viermal! Nahe genug liegt hier die Deutung, dass der dysenterische Process, je älter er wird, um so leichter seinen ursprünglichen Charakter verliert, dass aus der primären Erkrankung sich nach dem Verschwinden der specifischen Ursache eine Folgekrankheit entwickelt. Damit soll nicht geleugnet werden, dass Amöben auch als Begleiter chronischer Dysenterieen erscheinen können. So haben wir sie noch in einem sechs Monate alten Falle gesehen. — Den Einfluss der ärztlichen Behandlung auf den Amöbenbefund im Stuhlgang, haben wir oft genug Gelegenheit gehabt zu constatiren. Bei Kranken, die beim

Eintritt in's Hospital ausserordentlich viel Amöben im Stuhle hatten, verloren sich die letzteren häufig in kürzester Frist nach Einleitung einer consequenten Milchdiät, nach interner Darreichung von Calomel oder Ipecacuanha, oder nach methodischer Anwendung von Darmirrigationen. Manchmal war das Verschwinden der Amöben nur vorübergehend, andere Male blieb es bis zum Ende der Krankheit bestehen. Das letztere war dabei nicht immer, wie man wohl denken könnte, ein günstiges. In einzelnen Fällen verschlimmerte sich, obwohl die Amöben in den Fäces nicht wieder auftraten, der Process fortdauernd und führte zum Tode. Wir sind weit entfernt davon, diese Wirkungen der therapeutischen Behandlung ausreichend erklären zu können. Wie wir später sehen werden, spricht Manches dafür, dass die Amöben in Combination mit gewissen anderen Noxen das Krankheitsbild der Dysenterie hervorbringen. Dadurch, dass die ersteren ausser Action treten, wird noch nicht ohne Weiteres der ganze Krankheitsprocess zum Stillstand gebracht.

Endlich wäre noch die Möglichkeit in's Auge zu fassen, dass unter unseren Fällen von Dysenterie mit negativem Amöbenbefund sich solche Erkrankungen befunden hätten, die auf einen verschiedenen Ursprung zurückzuführen gewesen wären, etwa wie im Laufe einer Epidemie von asiatischer Cholera auch Fälle von Cholera nostras zur Beobachtung kommen.

Aus allen diesen Gründen scheint uns der Umstand, dass wir in einem Theile der von uns in Egypten beobachteten Dysenteriefälle die Amöben vermisst haben, nicht gegen die specifische Bedeutung der letzteren zu sprechen.

Von Wichtigkeit für die diagnostische Praxis sind noch einige Bemerkungen über die Formen, unter denen die Amöben in den Fäces auftreten, und deren Frequenz. Nur etwa in der Hälfte unserer positiven Fälle konnten wir die Parasiten im beweglichen Zustande constatiren, sonst handelte es sich stets um unbewegliche, oder sogar schon degenerirte Amöben. Es erhellt daraus, wie wesentlich für die Diagnose die Kenntniss dieser letzteren Formen ist. Eine bewegliche Amöbe als solche zu erkennen, dazu bedarf es kaum einer Belehrung, eine gewisse Uebung ist dagegen erforderlich, um auch absterbende Formen zu diagnosticiren. Ohne Zweifel würde sich übrigens das oben angegebene numerische Verhältniss günstiger gestaltet haben, wenn es uns in allen Krankheitsfällen möglich gewesen wäre, fortlaufende Untersuchungen der Stuhlentleerungen vorzunehmen. Denn ebenso wie das Vorkommen überhaupt, so wechselt auch die Zahl und die Beweglichkeit der Amöben des Stuhles in erheblichem Grade. Das Stadium der Krankheit und die Art der vorangegangenen ärztlichen Behandlung ist auch hier oft von ausschlaggebender Bedeutung. In frischen Fällen können wir z. B. in den charakteri-

stischen durchscheinenden Schleimklumpen lebhaft bewegliche Amöben geradezu in Schaaren antreffen, während wenige Tage einer energischen Medication genügen, um den Befund zu einem sehr spärlichen und manchmal zweifelhaften zu machen. Aus der Zahl der im Stuhl vorhandenen Amöben auf die Intensität der Infection zu schliessen, ist höchstens in unbehandelt gebliebenen Fällen gestattet.

IV. Die Befunde bei Autopsieen von Dysenterieen und bei Leberabscessen.

Im Folgenden berichten wir über die einzelnen Befunde, die wir bei den Autopsieen von Dysenterieleichen und bei der Untersuchung von Leberabscessen intra vitam oder post mortem gemacht haben.

Nr. 1 bis 6 umfassen echte ulceröse Dysenterieen, Nr. 6 ist mit Leberabscess complicirt.

Nr. 7 und 8 sind catarrhalische Dysenterieen mit tuberculösen Darmulcerationen.

Nr. 9 und 10 sind geheilte Dysenterieen.

Nr. 11 bis 15 betreffen Leberabscesse, die im Gefolge der Dysenterie entstanden sind. In Nr. 11 bis 13 konnte die Autopsie gemacht werden. Im Darm wurden dabei keine frischen dysenterischen Veränderungen mehr constatirt.

Nr. 16 bis 24 sind Leberabscesse, bei denen ein dysenterischer Ursprung nicht nachgewiesen ist. Nr. 16 kam zur Autopsie.

1. I. Autopsie. Dysenterie.

72jährige Frau, griechischer Abstammung, seit sechs Monaten in Egypten ansässig, ist vor zwei Monaten an Dysenterie erkrankt. Aufnahme in's griechische Hospital.

18./VIII. Flüssiger Stuhl, viel Blut und Schleim. Sehr bewegliche Amöben in Menge, einige Exemplare von Megastoma entericum.

19./VIII. Tod. Autopsie $4^1/_2$ Stunden nachher. Stark abgemagerter Körper. Perityphlitische Eiterung durch Perforation eines Geschwüres bedingt. Wenig Darminhalt. Ganzer Dickdarm voll von typischen Geschwüren, die im Blinddarm am zahlreichsten sind und gegen das Rectum zu abnehmen. Geschwüre gross, rundlich. Ränder blutreich, geschwollen, unterhöhlt; Grund mit nekrotischen, bald hellen, bald dunklen (blutigen) Fetzen belegt. Schleimhaut des Ileum fleckenweise hyperämisch. Muscatnussleber, wenig gefüllte Gallenblase. Milz

hart durch interstitielle und oberflächliche Bindegewebsbildung. Im Mesocolon und Mesocoecum einige stark geschwollene Lymphdrüsen. Nieren normal. Herz klein, schlaff. Lungen frei, Bronchien mit Schleim gefüllt.

Im Dickdarmschleim und auf den Geschwüren zahlreiche bewegliche Amöben. Agarplatte vom Blut der Pfortader voll von Streptokokkencolonieen, wenige desgleichen aus dem Parenchym der Leber. Platte vom Herzblut und von der Milz steril. Aus der Lunge entwickelten sich reichliche Colonieen eines typhusähnlichen Bacillus (Nr. 25), nicht dagegen von Streptokokken. Aus der Darmwand (Geschwürsgrund) werden Streptokokken und typhusähnliche Bacillen (Nr. 14), aus einer Mesenterialdrüse verflüssigende und nichtverflüssigende Streptokokken, ferner gasentwickelnde Bacillen und eine Streptothrix isolirt. In den Darmschnitten der Darmgeschwüre ausserordentlich zahlreiche Amöben und Bakterien.

2. X. Autopsie. Gangränöse Dysenterie.

Eingeborner, der im arabischen Hospital wegen Dysenterie behandelt wird, stirbt am 20./IX.

Autopsie 12 Stunden nach dem Tode.

Peritonealraum frei, nur bestehen am Colon descendens einige frische Adhäsionen, die bei der ersten Berührung einreissen und dem Darminhalt einen Ausweg in die Bauchhöhle eröffnen. Enorme Ulcerationen des Dickdarmes mit gangränösen Veränderungen. Dieselben sind ungleichmässig vertheilt. Während das Colon transversum zum grossen Theil verschont ist, ist das Colon descendens am stärksten ergriffen. Die Schleimhaut ist hier, wo noch vorhanden, über grosse Flächen hin abgelöst und gangränös, die Ulcerationen dringen vielfach durch die Muscularis und bedingen die Zerreisslichkeit dieses Darmtheiles. Im Colon ascendens ist der Process weniger weit vorgeschritten. Die Geschwüre sind hier oberflächlicher und kleiner. Die frischesten Localisationen sind linsengrosse Necrosen der Schleimhaut, beim Tiefergreifen des Processes bildet sich ein Substanzverlust mit Unterhöhlung der Schleimhauträuder. Schwellung und Hyperämie der letzteren fehlt.

Amöben werden bei der Autopsie nicht gefunden.

Culturen werden nur von der Leber angelegt. Die Agarplatte ist nach 24 Stunden mit zahllosen Colonieen eines typhusähnlichen Bacillus (Nr. 13) bedeckt. In den Schnitten der Geschwüre werden Amöben und Bakterien gefunden.

3. XV. Autopsie. Dysenterie.

Junger Araber, im arabischen Hospital wegen Dysenterie behandelt.

13./IX. Flüssiger Stuhl mit wenig Blut und Schleim. Wenige unbewegliche Amöben. Sehr zahlreiche Trichomonaden.

27./IX. Tod. Autopsie 18 Stunden später.

Peritonealraum frei. Milz vergrössert, hart, mit perisplenitischen Schwarten. Nieren gross, Rinde blass, gelblich gefleckt. Herz klein. Lungenparenchym intact, Pleurablätter theilweise adhärent. Leber vergrössert, an der vorderen Fläche eine frische Verwachsung mit dem peritalen Peritoneum, in der Substanz zwei hirsekorngrosse Abscesse. Mesenterialdrüsen vergrössert. Dünndarm unverändert. Dickdarm stark alterirt, besonders im oberen und unteren Theil. Ausser submucösen Hämorrhagien und Pigmentirungen kann man vier Arten von Veränderungen unterscheiden. Erstens grosse (zehnpfennigstück-, markstückgrosse) Geschwüre mit erhabenen, injicirten, unterminirten Rändern und necrotischem Grunde, zweitens Geschwüre, die sich durch den Mangel der Reaction an den Rändern von ersteren unterscheiden; drittens kleine flache Erhabenheiten mit centralem Substanzverlust, der mit ausdrückbarem, bald durchsichtigem, bald blutigem Inhalt gefüllt ist; viertens grössere Buckel und Wulste, die von mehr oder weniger intacter Schleimhaut bekleidet sind.

Bakteriologischer Befund: Aus der Pfortader wachsen zahlreiche Colonieen eines beweglichen, langsam verflüssigenden Bacillus (Nr. 29), der für Kaninchen pathogen ist; aus dem Herzen: vorwiegend bewegliche, typhusähnliche, gasentwickelnde Bacillen (Nr. 30) und in geringer Menge Bacillus clavatus; aus der Leber: Streptokokken und Bacillen, die weder verflüssigen noch Gas entwickeln (Nr. 31); aus der Milz: Bacillus clavatus; aus der Niere ähnlich wie aus dem Herzblut; aus der Darmwand: verflüssigende Bacillen, gleich den aus der Pfortader isolirten und ausserdem Streptokokken.

In den Schnitten der Darmgeschwüre werden keine deutlichen Amöben aber viele Bakterien gefunden.

4. XVIII. Autopsie. Dysenterie.

35jähriger Mann lässt sich wegen Dysenterie in's deutsche Hospital aufnehmen. Die Erkrankung datirt seit acht Tagen.

5./X. Blutig-schleimige Massen mit breiigen Fäcalstoffen gemischt. Viele, zum grössten Theil bewegliche Amöben. Auf Agarplatten von den Schleimpartikeln wachsen neben Streptokokken vornehmlich bewegliche typhusähnliche Bacillen (Nr. 33).

6./10. Stuhl ganz flüssig; in blutig seröser Flüssigkeit schwimmen reichlich blutige Schleimflocken, die eine enorme Zahl von sehr beweglichen Amöben enthalten. Im gefärbten Präparat keine Streptokokken, sondern nur Bacillen, die sich theilweise nach Gram färben. Agarplatten die sowohl direct mit Schleimpartikelchen, als auch aus der Mitte von sorgfältig in sterilem Wasser ausgewaschenen Schleimflocken beschickt werden, lassen nur Colonieen des obigen Bacillus zur Entwickelung gelangen. Auf Gelatineplatten wachsen daneben nur wenige verflüssigende Bacillen.

7./X. Nach Darreichung von Calomel in grossen Dosen finden sich keine beweglichen, dagegen noch zahlreiche unbewegliche und degenerirte Amöben im Stuhl. Unter Fortsetzung der Cur (nach Calomel, Naphthol und Irrigationen) verlieren die Fäces ihr charakteristisches Aussehen; sie bleiben aber immer noch dünnflüssig und sehr reichlich. Die Kräfte des Patienten nehmen fortdauernd ab.

11./X. Tod. Autopsie $8^1/_2$ Stunden später. Körper nicht stark abgemagert, sehr anämisch.

Frische, wenig intensive Peritonitis mit geringem röthlichem, serösem, trübem Exsudat. Dickdarm mehrfach durch fibrinöses Exsudat am Dünndarm, Netz und dem parietalen Peritoneum adhärent. Auf der Milz eine frische, sehr zarte Pseudomembran. Milz selbst stark vergrössert, wenig saft- und blutreich, durch interstitielle Prozesse fest, keine Pigmentirung. Nieren nicht vergrössert, blass, weich, Substanz trübe. In Herz und Lungen nichts von Bedeutung. Leber stark vergrössert, blass gelbbraun, weich. Läppcheneintheilung nicht zu erkennen. An die Oberfläche anstossend finden sich mehrere bohnengrosse, unregelmässig keilförmige, gelbweisse Heerde, die von einem hyperämischen Hof umgeben sind. Die Gallenblase enthält eine eiterartige Flüssigkeit — mikroskopisch nichts Anderes als Epithelzellen. Mesenterialdrüsen, besonders die zum Dickdarm gehörigen, stark geschwollen, weich. Magen mit punktförmigen Hämorrhagieen, Dünndarm durch Gas ausgedehnt, im Ileum netzförmige Schwellung der Peyer'schen Haufen. Im Dickdarm geringere Gasansammlung und nur wenige flüssige Fäces. Die Wand ist überall verdickt und hat von aussen an zahlreichen Stellen ein bläuliches Aussehen. Die Schleimhaut ist in grösster Ausdehnung durch Geschwüre zerstört. Die Ulcerationen stehen am dichtesten im mittleren Theil und nehmen nach oben wie unten an Zahl ab. Die zwischenliegende Schleimhaut ist meist ödematös oder sugillirt. Die Geschwüre haben die Grösse einer Linse bis zu der eines Thalers, wo sie durch Confluenz nicht noch grösser erscheinen; was ihre Lage anbetrifft, so sind sie mit einer gewissen Vorliebe — aber

nur an den weniger stark afficirten Theilen ist das zu beobachten — auf der Höhe der natürlichen Dickdarmfalten reihenweise angeordnet.

Die kleinsten Geschwüre, die sich sehr vereinzelt finden, sind rundlich und mit einer schleimig-eitrigen Masse erfüllt, die sich ausdrücken lässt. Dabei sieht man, dass dem kleinen Defect in der Schleimhaut ein weit ausgedehnterer in der Submucosa entspricht.

Die grösseren Geschwüre haben unregelmässigere Formen, häufig sind sie — entsprechend ihrer Lage auf den Falten — langgestreckt, immer sind ihre Ränder unterhöhlt, meistens auch stark gewulstet und injicirt. Der Grund dieser Geschwüre wird durch necrotische Massen gebildet, die sich in Fetzen abziehen lassen und als abgestorbene Stücke der Submucosa documentiren. Ihre Farbe ist je nach der Beimengung blutiger Bestandtheile heller oder dunkler. An einzelnen Stellen erscheint die Muscularis freigelegt oder sogar selbst theilweise necrotisch. Nirgends geht übrigens der Process bis zur Perforation.

Neben den beschriebenen Geschwüren finden sich vielfach über das Niveau der inneren Darmoberfläche vorspringend Buckel und Wülste, die an ihrer Basis einen transversalen Durchmesser von $^1/_2$ bis 3 cm haben. Auf Querschnitten ergiebt sich, dass in die Achse dieser Wülste eine Falte des Peritoneums, deren gegenüberliegende Flächen mit einander verwachsen sind, eingestülpt ist. Durch Zerreissung dieser Adhäsionen lassen sich daher die Vorsprünge auf der inneren Fläche des Darmes ausbreiten. Dann bleiben aber noch eine enorme Schwellung der betheiligten Submucosa und oberflächliche Defecte der darüberliegenden Schleimhaut zurück. Die Volumzunahme der submucösen Schicht ist theils durch Oedem, theils durch eitrige Infiltration, theils durch Bindegewebshypertrophie bedingt. An einigen Stellen finden sich hier grössere Eiteransammlungen.

Mikroskopischer und bakteriologischer Befund. Auf der Oberfläche der Schleimhaut und im Darminhalt finden sich keine deutlichen Amöben, einige wenige in der Tiefe der Geschwüre. Daneben zahlreiche Bakterien. Auch innerhalb der zuletzt besprochenen Wülste lassen sich auf Ausstrichpräparaten Mikroorganismen in grösster Menge nachweisen. Bacillen, die sich nach Gram färben lassen, wiegen vor, daneben Diplo- und Streptokokken.

Auf der Agarplatte aus dem Pfortaderblut etwa 50 Colonieen des Bacillus clavatus, etwa 100 desgleichen aus dem Herzblut, etwas weniger zahlreich wachsen dieselben Colonieen aus dem Saft einer Mesenterialdrüse, mit einem anderen (typhusähnlichen) Bacillus (Nr. 37) gemischt kommt der Bac. clavatus auf den Platten von der Niere zum Wachsthum. Milzplatte bleibt steril. Eine Platte von der Peritonealflüssigkeit ergiebt etwa 100 Colonieen, die theils dem Bacillus Nr. 37,

theils dem Bac. clavatus angehören. Aus der Gewebsflüssigkeit der geschwollenen Submucosa eines Dickdarmwulstes entwickeln sich auf der Platte zahllose Colonieen eines typhusähnlichen Bacillus (Nr. 34).

In den Schnitten der Geschwüre Amöben und Bakterien.

5. XXIX. Autopsie. Dysenterie mit Diphtherie des Ileums.

Nubier von 16 Jahren, seit 14 Tagen an Dysenterie erkrankt (Arabisches Hospital). Der Process kommt trotz energischer Behandlung nicht zum Stillstand.

20. X. Stuhl aus Eiter, Schleim und Blut bestehend. Mikroskopisch: keine Amöben, viele Trichomonaden.

22./X. Tod. Autopsie 18 Stunden später.

Stark abgemagerter Körper. Herz klein. Lungen etwas ödematös, hyperämisch. Milz klein, sehr dunkel, ebenso die Leber. Nieren blass, weich. Mesenterialdrüsen geschwollen, auch die zum Dünndarm gehörigen. Dickdarm auf grosse Strecken hin ulcerirt; Colon transversum frei. Die Geschwüre sind am typischsten im Colon descendens und in der Flexura sigmoidea. Sie sind isolirt, nicht confluirend, im Maximum von der Grösse eines Markstückes. Ihre Ränder sind erhaben, unterminirt; ihr Grund mit necrotischen Fetzen belegt. Im Blinddarm stehen die Geschwüre dichter, und erscheinen oberflächlicher, die Ränder sind hier nicht erhaben und nicht deutlich unterminirt. Die kleinsten Geschwüre erscheinen als linsengrosse, flache Substanzverluste mit gelbem, zerfressenem Rand.

Ileum ebenfalls stark verändert. Die Schleimhaut erscheint wie mit Schuppen bestreut, rauh wie ein Reibeisen durch kleinste oberflächliche Necrosen, die zum Theil gallig imbibirt sind. Peyer'sche Haufen treten deutlich hervor. Die der Bauhin'schen Klappe zunächstliegende Dünndarmschlinge ist im kleinen Becken durch partielle Peritonitis fixirt. An dieser Stelle ist die Darmwand in allen ihren Schichten necrotisch, stark verdickt und ulcerirt.

Amöben werden bei der Autopsie weder im Dick- noch im Dünndarm aufgefunden. Culturversuche werden der fortgeschrittenen Fäulniss wegen unterlassen.

In den Schnitten der Dickdarmgeschwüre Amöben und Bakterien.

6. XVII. Autopsie. Dysenterie. Leberabscess (Nr. 7 des griechischen Hospitals).

Grieche von 50 Jahren, der 28 Jahre in Egypten gelebt und in der allerersten Zeit an hartnäckiger Dysenterie gelitten hat. Vor 15 Tagen neue Erkrankung an einfacher Diarrhöe, die bald einer typischen Dysenterie Platz macht. Zu gleicher Zeit Fieber, Frostanfälle und Leberanschwellung.

Aufnahme in's griechische Hospital am 18./IX. Diagnose: Dysenterie und Leberabscess.

18./IX. Typischer Dysenteriestuhl. Wenige, zum Theil bewegliche Amöben, Eiterzellen und rothe Blutkörper.

19./IX. Flüssiger, etwas fäkaler Stuhl mit Schleimfetzen. Mittelgrosse Amöben selten. Am Abend desselben Tages sehr wenige mittelgrosse, zahlreiche kleine Amöben.

20./IX. Aehnlicher Befund, ebenso am 21./IX.

28./IX. Fast nur Schleim und Blut. Sehr wenig degenerirte Amöben.

1./X. Grünlicher Stuhl mit wenig Schleim. Einige unbewegliche Amöben.

2./X. Probepunction des Leberabscesses. Der Eiter enthält gut conservirte Leukocyten, keine Amöben.

4./X. Der Zustand des Kranken verschlechtert sich so, dass die Operation unterlassen wird. Tod. Autopsie 10 Stunden nach dem Tode.

Körper stark abgemagert. Kinderkopfgrosser Abscess des rechten Leberlappens. Eiter sehr zäh, stark mit Blut gemischt, enthält viele Amöben, die meist unbeweglich sind und zum Theil rothe Blutzellen einschliessen. Wand des Abscesses dünn, bestehend aus necrotischem Material. Die Necrosen setzen sich an einigen Stellen in bedeutender Ausdehnung in das umgebende Lebergewebe fort und stellen mit benachbarten kleineren, auch Amöben enthaltenden Abscessen eine Verbindung her. Im Lobus quadratus ein ganz isolirter nussgrosser Abscess, von dicken necrotischen Wänden begrenzt. Hyperämie des Leberparenchyms. Frische Entzündung des Bauchfells in der Nähe des grossen Abscesses, ebenso des Diaphragmas. Pleuritis dextra fibrinoserosa. Mediastinitis fibrinosa. Kein Durchbruch in die Lunge. Beiderseits hypostatische Pneumonie.

Milz sehr vergrössert, hart und saftlos wie Amyloidmilz (giebt aber keine Reaction).

Nieren schlaff, Rinde mit deutlicher Fettmetamorphose.

An verschiedenen Punkten des Dickdarmes circumscripte Peritonitis adhäsiva. Mesenterialdrüsen geschwollen. Wenig Inhalt im Dünn- und Dickdarm. Schleimhaut des ersteren wenig alterirt. Im Dickdarm kann man folgende Veränderungen unterscheiden. Vom Coecum bis zur linken Flexur finden sich sechs thalergrosse Geschwüre, die die Muscularis entweder freigelegt oder durchbrochen haben und der Perforation nahe sind. Ihr Grund ist mit grossen, theilweise frei flottirenden necrotischen Fetzen bedeckt, ihre Ränder sind stark gewulstet und nicht unterminirt. In der Nähe der Bauhin'schen Klappe besteht eine enorme bis centimeterdicke

Schwellung der Querfalten, auf deren Höhe oberflächliche Geschwüre bemerkbar sind. Drittens finden sich zerstreut im ganzen Dickdarm, und zwar besonders zahlreich im Colon transversum linsengrosse, oberflächliche Geschwüre, welche kaum die Submucosa berühren und gelbliche, nicht unterminirte Ränder haben. In der Flexura sigmoidea sind die Querfalten stark hyperämisch, aber nicht ulcerirt.

Bakteriologischer Befund. Auf Agarplatten aus dem Herzblut entwickeln sich sehr langsam etwa 50 Colonieen, die nach 24 Stunden den Colonieen des Cholerabacillus auf Gelatineplatten ähneln; dieselben bestehen aus Bacillen von der Grösse der Mäusesepticämiebakterien, färben sich nicht nach Gram und lassen sich nicht weiter cultiviren. Wo die erste Uebertragung gelingt, schlägt die zweite schon fehl.

Aus der Pfortader zahllose Colonieen derselben Art, ebenso aus dem intacten Leberparenchym.

Die Platten aus dem grossen Leberabscess bleiben steril, die aus dem kleinen (Lobus quadratus) ergeben 100 Colonieen eines kurzen, unbeweglichen Bacillus, der die Gelatine nicht verflüssigt und Gas entwickelt (Nr. 35).

Aus der Darmwand (hypertrophische Querfalten) entwickeln sich 800 Colonieen eines Bacillus (Nr. 32).

Im Darminhalt viele Streptokokken und Bacillus Nr. 42.

In den Schnitten der Dickdarmgeschwüre Amöben und Bakterien.

7. VIII. Autopsie. Katarrhalische Dysenterie. Tuberculöse Dickdarmgeschwüre und Lungenphthisis.

Alter Eingeborener, wird im arabischen Hospital wegen Lungenphthisis und Dysenterie behandelt.

13./IX. Typischer Dysenteriestuhl. Im blutigen Schleim unbewegliche Amöben in nicht geringer Zahl.

14./IX. Tod. Autopsie acht Stunden später.

Tuberculöse Lungenphthisis. Ileum unverändert. Im Dickdarm wenig ausgedehnte oberflächliche Geschwüre, die weder typischen, dysenterischen Ulcerationen ähneln, noch an einen tuberculösen Process denken lassen. Katarrh der Schleimhaut. Amöben werden nicht mehr gefunden, dagegen einige Monaden.

In den Schnitten der Darmgeschwüre keine Amöben, aber Tuberkelbacillen.

8. IX. Autopsie. Katarrhalische Dysenterie. Tuberculöse Darmgeschwüre. Lepra.

Alter Eingeborener, der wegen Lepra schon lange im arabischen Hospital liegt, erkrankt hier an Dysenterie.

16./IX. Dysenterischer Stuhl. Unbewegliche Amöben.

20./IX. Tod. Autopsie acht Stunden nach dem Tode.

Knoten und Ulcerationen an Händen und Füssen, die einige Phalangen eingebüsst haben. Eine haselnussgrosse Drüse mit käsigem Inhalt in der linken Ellenbeuge. Nerven der Extremitäten nicht verdickt.

Facies leonina: diffuse Verdickung überall im Gesicht, um die Lippen offene Geschwüre. Auf der Zunge ein länglicher Knoten. Larynx stark deformirt, vielfache (tuberculöse?) Ulceration. Drüsen am Hals verkäst. Beide Lungen comprimirt durch grosse Pleuraexsudate. Auf und in den stark verdickten Pleuren keine Zeichen tuberculöser Veränderungen, ebenso wenig im Lungenparenchym. Herz klein, bräunlich, Klappen gesund. Stauungsleber. Verdickungen des Peritonealüberzuges an Leber und Milz. Parenchym der letzteren normal. Die Drüsen des Mesenteriums geschwollen, einige in geringer Ausdehnung verkäst.

Auf der Peritonealfläche des Ileums an einigen Stellen fibrinöses Exsudat und deutliche Tuberkel, auf der Schleimhaut entsprechen dem ziemlich runde Geschwüre mit stark erhabenen Rändern und geröthetem Grund ohne Knötchenbildung und Verkäsung. Geschwüre ähnlicher Art im Coecum und Colon, jedoch die Ränder nicht so stark geschwollen, hier wie dort übrigens nicht unterhöhlt und ohne necrotische Beläge. Die Geschwüre liegen nicht auf der Höhe der transversalen und longitudinalen Falten. Katarrh der Schleimhaut.

Amöben werden in diesen Geschwüren nicht, wohl aber Tuberkelbacillen gefunden. Agarplatte vom Blut der Pfortader, vom Parenchym der Milz, Leber und Mesenterialdrüsen bleiben steril.

Ein Meerschweinchen, das mit dem käsigen Inhalt einer Halsdrüse subcutan geimpft wird, reagirt mit Knotenbildung an der Impfstelle und Anschwellung der Inguinaldrüsen; lebt noch zur Zeit unserer Abreise.

9. II. Autopsie. Geheilte Dysenterie.

Aelterer Mann, der vor zwei Monaten an Dysenterie gelitten hat, aber schon seit längerer Zeit wieder normalen Stuhlgang darbietet. Trotzdem nehmen die Kräfte des Patienten (griechisches Hospital) fortdauernd ab. Da zu gleicher Zeit Symptome von Hirnerkrankung auftreten, wird die Möglichkeit in's Auge gefasst, dass es sich um einen postdysenterischen Hirnabscess handeln könne.

24./VIII. Tod. Autopsie sieben Stunden nach dem Tode.

Starke Abmagerung. Kein Decubitus. Hirnbefund normal.

Chronische Perihepatitis und Peripleuritis. Leber sehr blutreich, sonst normal. Im Dickdarm feste Fäces. Die Schleimhaut der Flexura sigmoidea trägt einige oberflächliche Geschwüre, die in Granulationsbildung begriffen sind. Hier und weiter nach oben vielfache Sugillationen im Gewebe und Schleim auf der Oberfläche. Sonst keine Narben oder Geschwüre. Drüsen des Mesocolon geschwollen. Im Dickdarmschleime und auf der Oberfläche der Ulcerationen enorme Mengen von Trichomonaden. Keine Amöben.

In den anderen Organen nichts Bemerkenswerthes.

Bakteriologischer Befund: Auf der Agarplatte vom Leberparenchym wachsen zahllose Colonieen eines typhusähnlichen Bacillus (Nr. 23), auf der Platte vom Saft einer vergrösserten Mesenterialdrüse etwa hundert Colonieen, die theils Streptokokken, theils dem Bacillus pyocyaneus angehören.

10. XXX. Autopsie. Geheilte Dysenterie.

50jähriger Nubier, wegen Lungenphthisis und Dysenterie im arabischen Hospital behandelt.

25./X. Autopsie. 20 Stunden nach dem Tode.

Beide Lungen, namentlich die rechte, voll von stinkenden tuberculösen Herden. Pleuren adhärent. Herz braun. Milz klein, weich, ohne Tuberkel. Leber dunkelbraun. In der Pfortader keine erwachsenen Distomen. Drüsen des Mesocolon geschwollen. Im Colon und Rectum zahlreiche Geschwüre mit gereinigtem Grund und glatten Rändern. Keine Amöben. Die Geschwüre fehlen am Coecum und Ileum. In der Harnblase ein fünfpfennigstückgrosser, flacher, höckeriger, harter Auswuchs, der in der Tiefe des Gewebes Distomeneier enthält.

Von Culturen wird der fortgeschrittenen Verwesung wegen Abstand genommen.

11. XXVII. Autopsie. Geheilte Dysenterie. Multiple Leberabscesse (Nr. 4 des griech. Hospitals).

24jähriger Grieche, der seit 14 Jahren in Egypten lebt und stets gesund gewesen sein will. Die jetzige Krankheit datirt seit zwei Monaten. Nach der Darstellung des Patienten wären zuerst Leberbeschwerden, später dysenterische Symptome aufgetreten (schleimig-blutiger Stuhl). Aufnahme in's griechische Hospital am 28./IX. Diagnose: Leberabscess und Dysenterie.

29./IX. fäkalgefärbter dünner Stuhl mit wenig Schleim, in dem sich wenige unbewegliche Amöben finden.

An demselben Tage Operation des Leberabscesses. Ueber ein Liter rahmartiger Eiter. Mikroskopisch: fast nur Detritus, keine Bakterien; nur in einem von der Wand losgelösten Fetzen finden sich wenige, grosse, bewegliche Amöben. Agarplatten bleiben steril.

Trotz der Operation verschlechtert sich der Zustand des Patienten. Täglich drei bis vier dünne Stühle ohne Tenesmus, kein Fieber. Die Kräfte nehmen stetig ab. Tod am 19./X.

Autopsie $1^1/_2{}^h$ nach dem Tode.

Bauchhöhle frei, nur in der Nähe der Operationswunde peritonitische Adhäsionen. Leber vergrössert trotz der Entleerung des kindskopfgrossen operirten Abscesses. Leberparenchym durchsetzt mit grösseren und kleineren zahlreichen Abscessen, nur das des linken Lappens relativ intact. Die Wand des grossen geöffneten Abscesses, der die hintere rechte Seite einnimmt, ist zum Theil fibrös, aber mit necrotischen Fetzen bedeckt, zum Theil wird sie durch eine käsige, mehr oder weniger bröckelige Masse gebildet, die allmählich in das Lungenparenchym übergeht oder eine Verbindung mit benachbarten Abscessen herstellt. Die kleineren Abscesse haben im Allgemeinen keine fibröse Wandung und sind nur mit wenig rahmartigem Eiter, wesentlich mit necrotischen Massen gefüllt. Es finden sich jedoch unter einander communicirende Eitergänge mit festen bindegewebigen Wandungen, die offenbar aus grossen Pfortaderästen hervorgegangen sind. Der Hauptstamm der letzteren entleert beim Anschneiden Blut mit Eiter gemischt, seine Wand erscheint in eine pyogene Membran verwandelt. Der Eiter enthält im mikroskopischen Bilde wenig Leukocyten, wesentlich Detritus, Charcot'sche Krystalle, Körnchenzellen und, von den verschiedensten Stellen entnommen, immer Amöben, meist freilich in sparsamer Menge, häufig noch beweglich. Lebervene intact. Gallenblase enthält wenig Galle. Lebervenen theilweise mit Thromben gefüllt. Rechte Lunge am Zwerchfell adhärent, sonst normal.

Herz klein, schlaff. Nieren wenig getrübt, links zwei linsengrosse Abscesse. Milz etwas vergrössert, von normaler Consistenz, blutreich. Auf der Schnittfläche quillt aus den grösseren Venen Blut mit Eiter gemischt. Mesenterialdrüsen am Dickdarm geschwollen. Darminhalt hellfarbig, von normaler Consistenz. Dünndarm im untersten Theil und Dickdarm im obersten hyperämisch. Letzterer mit zahlreichen Narben und Geschwüren im Stadium der Heilung bedeckt. Im Colon transversum und descendens ausgedehnte Hyperplasie der Solitärfollikel.

Culturen aus dem Blut des Herzens fallen negativ aus. Aus dem Inhalt eines wallnussgrossen Abscesses wachsen zahlreiche Colonieen des

Staphylococcus pyogenes aureus, aus einem zweiten kleineren solche eines heubacillenähnlichen Bakteriums. Letztere kommen auch aus dem Inhalt der Pfortader reichlich zur Entwickelung.

12. XXVIII. Autopsie. Geheilte Dysenterie. Leberabscess (Nr. 8 des griech. Hospitals).

Grieche, lange in Egypten ansässig, wurde vor 23 Jahren mit glücklichem Erfolge wegen Leberabscess, der sich anscheinend idiopathisch entwickelt hatte, operirt. In diesem Jahre, vor $5^1/_2$ Monaten, erkrankte Patient auf's Neue an unregelmässigem Fieber und Schmerzen in der Lebergegend.

Respirationsbeschwerden und ein reichlicher eiteriger Auswurf kamen später dazu. Erst seit acht Tagen will Patient an Diarrhöe und Tenesmus leiden.

Am 18./X. erfolgt seine Aufnahme in's griechische Hospital, das er zum dritten Male aufsucht (zweimal war die Probepunction resultatlos verlaufen).

Diagnose: Leberabscess mit Durchbruch in die Lunge.

18./X. Flüssiger Stuhl mit Milchresten, enthält keine charakteristischen Bestandtheile.

19./X. Weil das Befinden des Patienten sich fortdauernd verschlechtert und die Punctionsversuche sämmtlich negativ ausgefallen sind, wird der Versuch gemacht, dem Abscess durch Operation beizukommen: Resection einer Rippe, von hier aus tiefe Punctionen. — Kein Erfolg.

22./X. Tod. Autopsie zwei Stunden später.

Nur die Herausnahme der Baucheingeweide wird gestattet.

Leber nicht vergrössert, Parenchym ausserordentlich morsch, so dass die Gefässe sich mit Leichtigkeit herauslösen lassen. Die Begrenzung der Leberläppchen ist deutlich. Auf der Höhe der Zwerchfellsfläche findet sich die Perforationsöffnung eines birnengrossen Abscesses, die in eine etwas ausgedehntere Höhle in der Lunge führt. Wände des Abscesses fibrös, der Inhalt gutem Eiter ähnlich. Eine kleine narbige Einziehung auf der rechten Hälfte der Leberoberfläche deutet die Stelle des vor 23 Jahren operirten Abscesses an. Peritonitische Verwachsungen nur in der Nähe der Durchbruchsstelle im Diaphragma. Gallenblase wenig gefüllt.

Milz sehr klein, Ueberzug knotig verdickt. Nieren normal.

Dickdarm ohne Adhärenzen, mit flüssigem Material (Milchreste) gefüllt. Schleimhaut, besonders im Coecum, stark bluthaltig, mit zähem Schleim bedeckt. Lymphfollikel nicht hervortretend. Ueber die Schleimhaut des ganzen Dickdarmsvertheilt spärliche, schieferig pigmentirte Narben.

Mikroskopischer und bakteriologischer Befund: Im Eiter des Leberabscesses viele bewegliche Amöben, im Dickdarm keine solchen zu finden. Aus der Abscesswand wachsen auf der Agarplatte zwei Colonieen von Streptokokken, aus dem Abscessinhalt des Staphylococcus pyogenes albus, aus dem Blut der Pfortader sechs Colonieen des St. pyogenes aureus, aus dem Parenchym der Leber ca. 30 Colonieen eines langsam verflüssigenden Bacillus, aus der Milz ca. 30 Colonieen ähnlicher Bacillen, sowie von Streptokokken.

13. III. Autopsie. Geheilte Dysenterie. Leberabscess (Nr. 3 des deutschen Hospitals).

Junge Frau, Europäerin, die vor ca. 50 Tagen im letzten Monat der Schwangerschaft eine Erkrankung an Dysenterie zu überstehen hatte, aber trotzdem glücklich entbunden wurde. Während die dysenterischen Symptome verschwanden, machten sich nach der Niederkunft Zeichen einer anderen Erkrankung bemerkbar, ohne jedoch eine sichere Diagnose zu gestatten. Erst wenige Tage vor dem Tode der Patientin wurde im deutschen Hospital das Bestehen eines Leberabscesses festgestellt. Am

24./VIII. wurde die Probepunction ausgeführt. Der Eiter, der extrahirt wird, ist sehr zäh, mit Blut gemengt. Mikroskopisch: Detritus, meist zerfallene Leucocyten, rothe Blutkörper, grosse granulirte Zellen, keine Bakterien, aber ziemlich viel zum Theil bewegliche Amöben. Agarplatten bleiben steril. Proben, die in Bouillon und Strohinfus übertragen wurden, beweisen hingegen die Existenz entwickelungsfähiger Streptokokken im Abscessinhalt.

25./VIII. Tod. Autopsie $1^1/_2$ Stunden nachher.

Gut genährter Körper. Peritonealraum frei. Enorme Lebervergrösserung, wesentlich bewirkt durch einen in der rechten Hälfte sitzenden Abscess. Derselbe erreicht fast auf allen Seiten die Oberfläche, die untere Leberfläche wird stark durch ihn vorgewölbt, die hintere Fläche ist am Zwerchfell fixirt. Beim Zerreissen der lockeren Adhäsionen ergiesst sich der Eiter in die Bauchhöhle. Der Abscess besteht aus zwei Systemen unregelmässig verzweigter Hohlräume, die theilweise nur durch dünne Scheidewände aus nekrotischem Gewebe getrennt sind. Der zähflüssige Inhalt hat stellenweise die Farbe von Chokolade, zum Theil ähnelt er gutem Eiter. Die Abscesswände sind überall morsch, durch eine Bekleidung mit gelbem, abgestorbenem Gewebe, das die Dicke eines Centimeters überschreiten kann. — Das umgebende Leberparenchym ist weich und stark hyperämisch, in weiterer Entfernung vom Abscess aber von normalem Aussehen. Am rechten vorderen Winkel der Leber findet sich

ein haselnussgrosser, stark prominirender kleiner Abscess, der prall mit Eiter gefüllt ist.

Milz gross, sonst normal, alte Adhäsionen. Mesenterialdrüsen geschwollen. Schleimhaut des Magens und Dickdarmes wenig verändert, Inhalt des Dickdarmes breiig, die Schleimhaut zeigt die Residuen eines dysenterischen Processes. In der Flexura sigmoidea fertige frische Narben, weiter oben zahlreiche granulirende Geschwüre. Die nicht ulcerirte Schleimhaut ist vielfach schieferig pigmentirt; einige polypöse Ausstülpungen der Schleimhaut. Der Heilungsprocess ist im Coecum am weitesten zurück. Die Vertheilung der Geschwüre entspricht im oberen Theile des Dickdarmes den transversalen Falten der Schleimhaut, ist sonst aber eine unregelmässige.

Nieren vergrössert, weich, Rinde blass, trübe, mit gelblichen Streifen durchsetzt.

Bakteriologischer Befund. Auf der Agarplatte wachsen aus dem Inhalt des grossen Abscesses nur drei Colonieen, zwei von typhusähnlichen Bacillen (Nr. 24), eine von Streptokokken gebildet. Aus dem Herzblut kommen zahlreiche kleine Colonieen zur Entwickelung, die sämmtlich einem keulenförmig gestalteten Bacillus (B. clavatus) angehören; aus der Niere wenige Colonieen desselben Mikroorganismus; die Milzplatten bleiben steril. Von der Oberfläche der Dickdarmschleimhaut werden Platten erhalten, die neben Streptokokken und dem genannten Bacillus clavatus üppig wachsende Bacillen (Nr. 15) aufweisen. Aus dem Inhalt des kleinen Abscesses, der 24 Stunden lang uneröffnet blieb, wächst neben anderen Bakterien eine Streptothrix.

14. Leberabscess nach Dysenterie (Nr. 1 des griechischen Hospitals).

Frau von 30 Jahren, erkrankte vor $2^1/_2$ Monaten an Dysenterie. Die dysenterischen Symptome verschwanden vor einem Monat. Patientin sucht am 17./VIII. die Poliklinik des griechischen Hospitals auf, weil sich Schmerzen in der Lebergegend und Respirationsbeschwerden eingestellt haben.

Ein reichliches eiteriges Sputum vorhanden, röthlich gefärbt. Mikroskopisch finden sich rothe Blutkörperchen, grosse granulirte Zellen in reichlicher Zahl, keine Amöben. Dämpfung an der rechten Lungenbasis und Vergrösserung der Leberdämpfung. Seit einigen Tagen wieder dysenterische Stühle. Aufnahme in's Hospital. Diagnose: Leberabscess in Folge von Dysenterie, in die Lunge durchgebrochen.

18./VIII. Punction an der Lungenbasis fördert blutigen Eiter zu Tage, der viele der oben genannten Körnchenzellen, aber keine Amöben

und Bakterien enthält. Fettkrystalle, Fettkörnchen, wenig Leukocyten. Agarplatten vom Eiter beschickt bleiben steril. Impfungen in Strohinfus lassen keine Amöben zur Entwickelung gelangen.

19./VIII. Der mit Schleim und Blut gemischte flüssige Stuhl enthält keine Amöben, aber Megastoma entericum.

22./VIII. Operation des Leberabscesses. Eiter, wie oben beschaffen, enthält eine bewegliche Amöbe. Culturversuche in Hydrocele- und Ascitesflüssigkeit, sowie in Strohinfus ergeben weder Bakterien noch Amöben.

Der sehr grosse Abscess heilt in zwei Monaten fast vollständig, so dass Patientin mit nur einer kleinen, wenig secernirenden Fistel das Hospital verlässt.

15. Leberabscess nach Dysenterie (Nr. 1 des deutschen Hospitals).

Kräftiger Mann in mittleren Jahren hatte vor $2^1/_2$ Monaten Dysenterie, die 14 Tage dauerte und dann einer Erkrankung der Leber Platz machte.

Patient wurde am 10./IX. in das deutsche Hospital aufgenommen und der diagnosticirte Leberabscess durch Schnitt operirt. Eiter in der Menge von $^1/_4$ Liter entleert sich.

11./IX. Mit der Platinöse wird aus der in die Wunde eingelegten Drainröhre etwas Eiter entnommen. Mikroskopisch: Viel Detritus, rothe Blutkörperchen, grosse Körnchenzellen, wenige zum Theil bewegliche Amöben. Auf Agarplatten wachsen in grösserer Zahl Colonieen von Streptokokken mit langen Ketten, dazwischen wenige Sarcinen.

Am 30./IX. wird der Eiter der Fistel nochmals mikroskopisch untersucht und das Vorhandensein lebender Amöben von Neuem constatirt. Der Abscess schliesst sich später und Patient wird geheilt entlassen.

16. XIX. Autopsie. Leberabscess (Nr. 5 des griechischen Hospitals). Geheilte Geschwüre im Coecum.

35jähriger Grieche, der vor sechs Jahren eine Dysenterie mit leichter Leberentzündung gehabt hat. Seit 15 Tagen hat er 6—15mal täglich diarrhöische, blutige Stühle mit Kolikschmerzen, ferner Fieber mit Frostanfällen und Schmerzen an der rechten Schulter, dagegen keine solchen in der Lebergegend. In den letzten Tagen hat die Diarrhöe nachgelassen. Leberdämpfung vergrössert. Aufnahme in's griechische Hospital am 5./X.

5./X. Flüssiger gelber Stuhlgang mit Milchresten, reich an zähem Schleime, in dem sich in grösster Menge — 30 Exemplare im Gesichtsfeld — Trichomonaden vorfinden.

11./X. Exploratiopunctur der Leber ergiebt flüssigen chokoladenfarbenen Eiter, in dem sich keine Amöben, wenig Eiterkörperchen, rothe Blutkörper und viel Detritus finden. Auf Agarplatten wachsen zahllose Colonieen des Bacillus pyocyaneus, dazwischen nur wenige eines anderen, nicht chromogenen, aber auch verflüssigenden Bacillus (Nr. 43).

13./X. Operation des Abscesses durch Schnitt und Rippenresection. Mehr als ein Liter Eiter, der einen hühnereigrossen nekrotischen Fetzen enthält. Keine Amöben.

Auf Agarplatten 20 Colonieen des Bacillus pyocyaneus.

Am Abend desselben Tages erfolgt der Tod.

Autopsie am 14./X. Morgens, 12 Stunden nach dem Tode.

Die Operationswunde communicirt mit dem Peritoneal- und rechten Pleuraraum. Im ersteren etwas vermehrte röthliche Flüssigkeit, im letzteren Hämopneumothorax.

Rechter Leberlappen vergrössert, linker atrophisch. Leberparenchym weich, blass. Sehr geringfügige fibröse Perihepatitis, keine Adhäsionen. Im rechten Lappen eine kindskopfgrosse Abscesshöhle, ziemlich regelmässig geformte Wand derselben morsch, wenig dick, in vielen Punkten hämorrhagisch infiltrirt. Dicht in der Nähe ein linsengrosser, mit gutem Eiter erfüllter Abscess. Alle Organe sehr anämisch. Milz normal. Nieren nicht vergrössert, Substanz etwas trüb. Keine geschwollenen Mesenterialdrüsen, keine Adhäsionen des Dickdarmes. Ileumschleimhaut normal. Dickdarminhalt rühreiähnlich, die Schleimhaut wenig alterirt, nur im Coecum zwei fast völlig verheilte Geschwüre von der Länge eines Centimeter, mit pigmentirtem Grund. An wenigen Stellen des Colon ähnliche geringfügige Pigmentirung. Herz normal. In der rechten Lunge ein wallnussgrosser hämorrhagischer Infarct.

Bakteriologischer Befund: Agarplatten vom Herzblut bleiben steril. Aus der Pfortader wachsen sechs Colonieen des Bacillus clavatus, etwa 50 derselben aus dem Peritoneum, ebenso aus Niere und Milz. Aus der Wand des Leberabscesses 300 Colonieen, unter denen die des Bacillus pyocyaneus und eines typhusähnlichen Bacillus (Nr. 38) vorherrschen.

17. Leberabscess (Nr. 2 des griechischen Hospitals).

Grieche, der seit 12 Jahren in Egypten wohnt, hat vor fünf Jahren und dann wieder vor drei Monaten an schnell vorübergehender Diarrhöe gelitten. Seit 20 Tagen Schmerz im rechten Hypochondrium und in der rechten Schulter, Frostanfälle und Fieber. Excesse in Baccho und syphilitische Infection geleugnet. Aufnahme in's griechische Hospital am 31./VIII. Leberdämpfung vergrössert. Diagnose: Leberabscess. An dem-

selben Tage Probepunction: wenig Eiter tritt zu Tage, der mikroskopisch gut conservirte Eiterkörperchen, Blutkörperchen, aber keine Amöben aufweist. In Agarplatten sehr zahlreiche Colonieen des Bac. pyocyaneus.

Pat., der die Operation verweigert, verlässt das Hospital.

18. Leberabscess (Nr. 3 des griechischen Hospitals).

Grieche, der seit seiner Kindheit in Egypten lebt und nie an Dysenterie oder Diarrhöe gelitten haben will. Vor drei Jahren und vor einem Jahre hat Patient Anfälle von Leberschmerz, aber kein Fieber gehabt. Vor zwei Monaten ist derselbe Schmerz wieder aufgetreten, diesmal aber mit Frost und Hitze. Aufnahme in's griechische Hospital: Leberabscess.

Operation am 12./IX. durch longitudinalen Schnitt in der rechten Parasternallinie unter dem Rippenrand. Im reichlich entleerten Eiter finden sich keine Amöben, viel Detritus, wenig Eiterkörperchen und einige granulirte grosse Zellen. Auf Agarplatten reichliche Entwickelung des Bacillus pyocyaneus, dazwischen wenige Colonieen eines beweglichen, grossen Bacillus, der die Gelatine nicht verflüssigt und Gas darin entwickelt.

Heilung des Abscesses.

19. Leberabscess (Nr. 6 des griechischen Hospitals).

Robuster Mann. Excesse in Baccho zugegeben. Seit 20 Tagen Fieber mit Frost, Schmerzen in der Magengrube. Vor 8 Tagen wurde wegen bestehender Verstopfung ein Purgans gegeben, die daraufhin eintretende Diarrhöe besteht weiter. Linker Leberlappen vergrössert, schmerzhaft. Aufnahme in's griechische Hospital am 17./X.: Leberabscess.

17./X. Dünner, gelblichweisser Stuhl ohne Schleim, Eiter oder Blut. Wenige, fast unbewegliche Amöben, viele Trichomonaden.

20./X. Stuhl ähnlich. Keine Amöben, aber Trichomonas.

21./X. Punction des Leberabscesses. Pus bonum, der mikroskopisch weder Amöben noch Bakterien, stark veränderte weisse, wenige rothe Blutkörperchen, viele Charcot'sche Krystalle, zum Theil von enormen Dimensionen enthält. Agarplatten bleiben keimfrei.

24./X. Operation. Sehr unregelmässige, grosse Abscesshöhle. Ausfall der Prüfung durch Mikroskop und Culturversuch ebenfalls negativ.

20. Leberabscess (Europäisches Hospital).

Rumäne von ca. 40 Jahren, Telegraphenbeamter, der seit 15 Jahren in Egypten lebt; hat vor vielen Jahren an Syphilis gelitten; keine weitere Krankheit, mit Ausnahme von Hämorrhoidalbeschwerden, insbesondere weder Diarrhöen noch Dysenterie. Stuhl gewöhnlich träge. Excesse in

Baccho werden geleugnet. Vor fünf Monaten begann die gegenwärtige Erkrankung mit Fiebererscheinungen und Schmerzen in der Lebergegend. Nach einer kurzen Zeit deutlicher Besserung trat ein heftiger Rückfall ein, nach des Patienten Angabe in Folge einer Erkältung. Als Patient in's europäische Hospital aufgenommen wurde, war der Allgemeinzustand wegen starken Kräfteverfalles sehr bedenklich.

29./VIII. Operation des Leberabscesses (Dr. Massa) durch Schnitt. Mehr als ein Liter dünnen blutigen Eiters entleert sich. Mikroskopisch fast nur Detritus, weder Amöben noch Bakterien. Auf der Agarplatte entwickeln sich etwa 20 Colonieen verschiedener Art, wahrscheinlich nur Verunreinigungen.

24./IX. Tod. Autopsie nicht gestattet. Aus einem Stück der Abscesswand entwickeln sich auf Agar zahlreiche Streptokokken und wenige Bacillen, die die Gelatine nicht verflüssigen und sich nach Gram färben.

21. Leberabscess (Israelitisches Hospital).

Italiener, längere Zeit in Egypten ansässig. Eine Erkrankung des Darmes scheint nicht vorhergegangen zu sein. Symptome von Leberabscess seit dem 20./VIII. Nach der Aufnahme in's israelitische Hospital wird am 17./IX. die Probepunction gemacht (Dr. Valensin): Eiter dünnflüssig, zeigt im mikroskopischen Präparat wesentlich Detritus, Charcot'sche und Bilirubinkrystalle, wenige Leukocyten, keine Amöben oder Bakterien. Auf der Agarplatte 200 Colonieen eines typhusähnlichen Bacillus (Nr. 8).

22. Leberabscess (Dr. Colloridi).

Junger, robuster Europäer, der niemals Dysenterie gehabt hat. Symptome, die auf eine Erkrankung der Leber deuten, gehen mindestens einen Monat zurück.

3./IX. Probepunction (Dr. Colloridi) des vermutheten Leberabscesses. Bräunlicher, zäher Eiter, der mikroskopisch viel Detritus, rothe Blutkörper, wenige Leukocyten und keine Amöben enthält. Auf der Agarplatte, die mit mehreren Tropfen Eiter beschickt ist, kommen nach 24—48 Stunden wenige Streptokokkencolonieen zum Wachsthum.

4./IX. Operation des Abscesses durch Schnitt. Der Befund im Eiter ist derselbe wie oben. Günstiger Verlauf. Heilung.

23. Leberabscess (Dr. Zancarol).

Grieche in mittleren Jahren, hat keine Dysenterie überstanden. Leber seit einigen Monaten erkrankt.

31./X. Operation (Dr. Zancarol). Leberabscess. Der Eiter enthält keine Amöben, die Agarplatten bleiben steril.

24. Fortgeleiteter Leberabscess (Nr. 2 des deutschen Hospitals).

Alter, schwächlicher Mann, Araber, aus dessen Angaben nicht mit Sicherheit festgestellt werden kann, ob er im Laufe der letzten Monate und vor der jetzigen Erkrankung an Dysenterie gelitten hat. Wie es scheint, sind in der Lebergegend die ersten Krankheitssymptome aufgetreten. Bei der Untersuchung im deutschen Hospital ergiebt sich Vergrösserung der Leberdämpfung rechts hinten und deutliche Fluctuation in der rechten Lendengegend. Fieber.

5./X. Eröffnung des Abscesses durch Schnitt. Enorme Mengen guten Eiters und schliesslich einige Fetzen nekrotischen Gewebes entleeren sich. Mikroskopisch: Gut conservirte Eiterzellen, grosse granulirte Zellen, wie die gewöhnlich in Leberabscessen gefundenen, keine Amöben. Auf Agarplatten kommt in reichlichster Menge der Staphylococcus pyogenes aureus zur Entwickelung.

Der weitere Verlauf der Krankheit konnte leider nicht abgewartet werden. Der Abscess ging, wie Digitaluntersuchung lehrte, bis an die Leber heran: fortgeleiteter idiopathischer Leberabscess?

V. Systematische Beschreibung der bei Dysenterie und Leberabscessen gefundenen Bakterien.

In der Einleitung haben wir es als einen wichtigen Theil unserer Aufgabe bezeichnet, auf die bakteriologischen Verhältnisse der von uns studirten Dysenterieform gründlicher einzugehen als es von Seiten unserer Vorgänger geschehen. Wir bearbeiteten von diesem Gesichtspunkte aus alle Autopsieen von Dysenterieleichen, soweit deren Conservirungszustand das zuliess, ferner die sämmtlichen Fälle von Leberabscess, die uns intra vitam durch Punction oder Operation und post mortem durch die Section zugänglich gemacht wurden, schliesslich eine sehr erhebliche Anzahl von frisch entleerten Dysenteriestühlen.

Der mikroskopisch-bakteriologische Befund, der sich bei den Autopsieen und Explorationen in vivo ergab, ist schon im vorhergehenden Abschnitt in Kürze wiedergegeben worden und wird in den beiden folgenden noch genauer besprochen werden; in Betreff der bakterioskopischen Untersuchung der dysenterischen Fäces können wir uns kurz fassen. Ausser den Amöben finden wir in denselben durchaus keine specifischen Elemente. Meist handelt es sich um ein dichtes Gewirr von Bakterien aller Art, es sind da Kokken, Bacillen und Spirillen vertreten, manche Formen prodominiren in einzelnen Fällen, indessen nie in der typischen

Weise, wie die Koch'schen Kommabacillen häufig bei der asiatischen Cholera und etwa die feinen Bacillen, die nach Ogata die japanische Dysenterie charakterisiren sollen.

Um so mehr interessiren uns hier die Ergebnisse des Culturverfahrens. Im Allgemeinen haben wir uns zur Isolirung der vorhandenen Bakterien der Agarplatten (Glycerin-Agar), die bei Brüttemperatur gehalten wurden, bedient, nicht nur weil deren Verwendung den wenigsten äusseren Schwierigkeiten begegnete und zudem ein schnelleres Arbeiten ermöglichte, sondern vor allem weil nur diese Methode eine universelle Anwendbarkeit fast allen Bakterien gegenüber besitzt. Wenn es sich freilich, wie in den Fäces, um complicirte Bakteriengemische handelt, so ist auch die gewöhnliche Methode der Gelatineplatten nicht zu entbehren, weil sie leichtere Differenzirung der darauf wachsthumsfähigen Mikroorganismen gestattet. Zur Controle haben wir sie daher hier vielfach angewandt, freilich ohne in unserem Falle einen Vortheil davon zu sehen. So gut charakterisirte Colonieen, wie die des Kommabacillus, wachsen nicht aus den dysenterischen Stühlen. Bei den Autopsieen haben wir besonderen Werth darauf gelegt, möglichst grosse Quantitäten zur Aussaat zu verwenden; dasselbe gilt in noch höherem Grade von dem Material, das uns durch Operation von Leberabscessen geliefert wurde; hier haben wir uns nicht mit der Platinöse begnügt, sondern meist den Eiter tropfenweise zu den Platten verarbeitet. Theils daraus, theils aus der Anwendung der Glycerin-Agarplatten erklärt sich wohl die grössere Ergiebigkeit unserer Culturversuche gegenüber denen von Kartulis.

Im Folgenden wollen wir zuerst die einzelnen von uns im Laufe unserer Untersuchungen isolirten Mikroorganismen systematisch beschreiben und dann die sich etwa ergebenden Schlüsse allgemeiner Natur discutiren.

Im Ganzen wurden etwa 100 Bakterienculturen von uns isolirt und auf ihre Eigenschaften näher geprüft. In fast der Hälfte aller Fälle handelte es sich um Streptokokken, in einem Viertel um Bakterien aus der Gruppe der dem Typhusbacillus ähnlichen, weniger zahlreich waren andere die Gelatine nicht verflüssigende oder verflüssigende Bacillen, dazu kamen endlich Staphylokokken und eine Streptothrixart.

1. Die Streptokokken nehmen deswegen den ersten Platz in unserer Liste ein, weil sie die in den dysenterischen Stühlen prodominirenden Bakterien sind. Die Agarplatten, die von letzterem Material gegossen sind, bieten nach 24 Stunden dauernder Entwickelung bei 37° der Regel nach ein durchaus typisches Aussehen: die Grundlage der Originalplatte bilden dicht gedrängte, durch ihre Kleinheit, Transparenz und etwas unregelmässige Contour ausgezeichneten Colonieen, die letzten

Verdünnungen enthalten dieselben öfters ausschliesslich. Bei einiger Uebung wird man selten eine fehlerhafte Diagnose stellen, wenn man diese Colonieen auf Streptokokken bezieht. Nur ausnahmsweise vermisst man dieselben in den Agarplatten von dysenterischen Fäces, auf den Gelatineplatten kommen sie dagegen weniger zur Geltung, erstlich wegen des in jedem Falle relativ langsameren Wachsthums und zweitens weil, wie wir weiter unten sehen werden, ein grosser Theil der hier in Betracht kommenden Streptokokken überhaupt nicht bei niederer Temperatur zum Wachsthum zu bringen ist.

Bemerkenswerth genug ist dieses Vorwiegen von Streptokokken im Stuhle der egyptischen Dysenterie, indessen haben uns einige an Ort und Stelle und später ausgeführte Controluntersuchungen ergeben, dass auch in diarrhöischen Entleerungen nicht dysenterischen Ursprunges ähnliche Verhältnisse bestehen können.

Eine um so grössere Bedeutung würde die obige Thatsache gewinnen, wenn das Vorkommen von Streptokokken sich nicht nur im Inhalt des Dickdarmes, sondern auch in den Geweben der an Dysenterie gestorbenen Individuen nachweisen liesse. Allerdings ist das bis zu einem gewissen Grade der Fall. In dem ersten typischen Falle von Ruhr, der zur Autopsie gelangte, ergaben die Culturen aus der Darmwand, aus den Mesenterialdrüsen, der Pfortader und der Leber fast ausschliesslich und zum Theil sehr reichlich Streptokokken. Eine andere Section von Dysenterie, die schon früher von dem einen von uns in Massaua gemacht worden war, hatte ein ähnliches Ergebniss geliefert. Weniger reichlich entwickelten sich aus der Leber eines dritten in Egypten secirten, an Ruhr verstorbenen Individuums Streptokokken. In einem weiteren Falle, der eine Dysenterie im Stadium der Abheilung betraf, wuchsen aus den Platten von einer Mesenterialdrüse dieselben Colonieen.

Auch bei den tropischen Leberabscessen haben wir die Betheiligung von Streptokokken constatiren können und zwar in dem dritten Theile unserer 15 Fälle. Drei derselben waren auf eine früher bestandene Dysenterie zurückzuführen, zwei gehörten zu den sogenannten idiopathischen Abscessen.

Mit der Bezeichnung dieser Mikroorganismen als Streptokokken ist freilich noch nicht genug geschehen. Es gilt das morphologische, culturelle und experimentelle Verhalten derselben näher zu prüfen. Wir haben wesentlich gestützt auf frühere eigene systematische Untersuchungen über Streptokokken (Kruse und Pansini, Pasquale) auf die Differenzirung der von uns isolirten Formen besonderen Werth gelegt. Das Ergebniss ist nun das denkbar mannigfaltigste. Ihrem morphologischen Charakter

nach betrachtet, gab es unter unseren Streptokokken solche, die nur in kurzen, geraden und andere, die in schönsten, gewundenen Ketten wachsen, ebenso wie Zwischenglieder, solche, deren Einzelindividuen Lancettform hatten und andere, die rund oder platt semmelförmig waren. Das Wachsthum in Gelatine begann bei den verschiedensten Temperaturen: die einen gediehen schon üppig zwischen 12 bis 18° C., andere wuchsen unter diesen Umständen nur langsam und spärlich, andere wieder überhaupt nicht, sondern erst bei beträchtlich höheren Wärmegraden. Das Aussehen der Bouilloncultur wechselte ebenfalls: gleichmässige Trübung des Nährbodens auf der einen Seite, wesentlich Bodensatzbildung auf der anderen, der letztere war bald schleimig, fadenziehend, bald bröckligmembranös. Nur zwei unserer Streptokokken, der eine in langen Ketten, der andere in kurzen wachsend, besassen ein mässiges Peptonisirungsvermögen. Die Fähigkeit, die Milch zur Gerinnung zu bringen, unterlag den erheblichsten Schwankungen. Das pathogene Vermögen unserer Streptokokken, das wir durch subcutane Injectionen am Kaninchenohr prüften, zeigte die verschiedensten Abstufungen, nie erhielten wir indessen sehr erhebliche Effecte, d. h. Septicämie, obwohl wir stets den gebührenden Werth darauf legten, mit frisch isolirten Culturen zu experimentiren. Aus dieser Uebersicht erhellt, dass wir es mit Streptokokken zu thun hatten, die bald mehr dem Diplococcus pneumoniae, bald dem Streptococcus pyogenes, bald rein saprophytischen Streptokokken nahe standen. Ganz besondere Wichtigkeit hat die Beobachtung, dass aus einem und demselben Individum nicht nur eine Art von Streptokokken isolirt wurden, sondern mehrere verschiedene nebeneinander. Das gilt nicht nur für die Fäces, sondern auch für den Inhalt von Leberabscessen und die einzelnen Organe bei Autopsieen. So wuchsen z. B. aus dem Eiter eines Leberabscesses nach dessen Punction auf der Agarplatte 15 Colonieen, von denen vier isolirt wurden. Die erste ergab lange verschlungene Ketten von Kokken, die zwischen 12 bis 18° sich ausgezeichnet entwickelten, die zweite und dritte kurze Kettenkokken, die bei derselben Temperatur überhaupt kein Wachsthum zeigten, und die vierte vereinigte die beiden abweichenden Charaktere, d. h. es waren lange Streptokokken, die in Gelatine zu keiner Entwickelung gelangten. Wir können dies Factum in zweierlei Weise erklären: entweder ist die Variabilität der hier gefundenen Streptokokken eine sehr bedeutende oder es handelt sich in der That um Mikroorganismen verschiedenen Ursprunges. Nach unseren einschlägigen Erfahrungen hat die erste Möglichkeit nicht gerade viel Wahrscheinlichkeit für sich, wohl aber die zweite. Die Streptokokken des Lebereiters stammen in letzter Linie von denen des Darminhaltes ab, bei diesen letzteren ist eine specifische Verschiedenheit schon a priori annehmbar.

Sie wird um so erklärlicher, wenn wir uns vergegenwärtigen, dass im oberen Abschnitt der Verdauungs- und Luftwege, nämlich im normalen Speichel und in den gewöhnlichen Sputis gemeinhin mehrere Sorten von Streptokokken nebeneinander vorkommen (Pansini, Kruse und Pansini).

2. Unter „typhusähnlichen" Bakterien verstehen wir solche, die morphologisch und im Wachsthum auf den gewöhnlichen Nährböden dem Typhusbacillus ähnlich sind, keine Sporen bilden und sich nach der Gram'schen Methode nicht färben lassen (vgl. Germano und Maurea). Da derartige Mikroorganismen regelmässige Bewohner der Fäces zu sein pflegen, war es von vornherein anzunehmen, dass sie auch in den dysenterischen Stühlen eine gewisse Rolle spielen würden. Aber nicht allein hier haben wir sie gefunden, sondern auch in den Geweben der an Dysenterie Verstorbenen und in dem Inhalte von sei es nach Dysenterie entstandenen, sei es idiopathischen Leberabscessen. In den Platten, die mit Material von dysenterischen Entleerungen beschickt wurden, waren typhusähnliche Bakterien fast regelmässig, aber meist in geringerer Zahl, als Streptokokken nachweisbar, ebenso wurden sie in der Mehrzahl der Autopsieen in diesem oder jenem Gewebe, besonders aber in der Darmwand, allein oder mit anderen Mikroorganismen vergesellschaftet, constatirt. Im Inhalt von Leberabscessen waren sie dagegen nur zweimal durch die Cultur nachzuweisen. Ebenso wenig wie man alle Streptokokken unter einander identificiren darf, ist es erlaubt, die typhusähnlichen Bacillen unter der Bezeichnung „Bacterium coli commune", wie es leider noch vielfach geschieht, zusammenzuwerfen. Durch die Arbeit von Germano und Maurea ist der Beweis erbracht, dass es mit Hülfe einer genaueren, differenzialdiagnostischen Methodik gelingt, zahlreiche Arten von typhusähnlichen Bakterien zu unterscheiden. Die bei den vorliegenden Untersuchungen gemachten Erfahrungen bestätigen diesen Satz durchaus. Es unterliegt zwar keinem Zweifel, dass ein grösserer Theil der von uns isolirten 25 Culturen typhusähnlicher Bacillen als im Wesentlichen identisch betrachtet werden kann. Es sind das Bakterien, die im Allgemeinen etwas kürzer sind als die Typhusbacillen, meist gar keine oder nur geringe Beweglichkeit zeigen, in Gelatine, Bouillon und Agar etwas üppiger wachsen, auf Kartoffeln eine üppige, gelbliche Auflagerung bilden, die Milch schnell coaguliren, in Peptonbouillon Indol bilden und in Stichculturen auf Zuckeragar (Agar + 2 Procent Traubenzucker) in 24 Stunden reichliche Gasmengen entwickeln. Daneben existiren jedoch die mannigfachsten Uebergänge von diesen leicht von Typhusbacillen differenzirbaren

Bakterien zu solchen, die nur unter Zuhülfenahme des ganzen diagnostischen Apparates von den ersteren zu unterscheiden sind.

Es giebt Culturen, die auf den gewöhnlichen Nährböden ebenso oder noch weniger üppig gedeihen als die Typhusbacillen. Das Vermögen, die Milch zur Gerinnung zu bringen, vermissten wir ebenfalls bei einer Reihe unserer Culturen; das morphologische Verhalten und die Beweglichkeit entsprachen in einigen Fällen durchaus den Eigenschaften des Typhusbacillus. Für die Indolprobe (Kitasato) gilt das Gleiche, ausserdem leidet dieselbe, wie wir neuerdings mehrfach zu constatiren Gelegenheit hatten, an dem sehr wesentlichen Mangel, dass ein negativer Ausfall derselben nur unter bestimmten Bedingungen entscheidend ist. In manchen Proben von Peptonbouillon, die in völlig regelmässiger Weise hergestellt sind, gelingt es auch bei Bakterien, die sonst Indol zu bilden pflegen, absolut nicht die positive Reaction zu erhalten. Der Grund liegt nach unseren Versuchen darin, dass in dieser Brühe eben kein oder nicht genügend Indol gebildet wird. Warum das nicht geschieht, können wir bis jetzt nicht entscheiden. Schon Germano und Maurea war es aufgefallen, dass die Reaction in manchen Fleischbrühsorten nur schwach ausfiel, nach ihnen wäre es aber ein sicheres Mittel, die deutliche Reaction zu erhalten, wenn man die Probe mit alter Cultur anstellte. Leider genügt das auch nicht immer.

Die Kartoffelcultur ist seit Gaffky als das sicherste Kriterium angesehen worden, um die Diagnose des Typhusbacillus zu stellen. Schon lange wurde aber zugegeben, dass es neben dem typischen Wachsthum dieses Bacillus auf Kartoffeln ein atypisches gebe, und dass nur das erstere charakteristisch wäre. Dass dadurch die Diagnose unter Umständen sehr erschwert werden kann, ist klar; so wissen wir aus eigener Erfahrung, dass an manchen Orten, wie z. B. in Neapel, überhaupt keine Kartoffelsorten aufzutreiben sind, die ein typisches Wachsthum der Typhusbacillen gestatten. Darum war es als ein Gewinn zu betrachten, dass Germano und Maurea in der sog. Parallelcultur auf Kartoffeln ein Mittel angaben, um in allen Fällen mit Sicherheit die Differentialdiagnose zu stellen. Wenn man nämlich gleichzeitig auf je eine Hälfte einer und derselben Kartoffel eine zweifellose Reincultur des Typhusbacillus und die Cultur des verdächtigen Bacillus impft, so gestattet jede Abweichung im Aussehen beider Kartoffelhälften, die Existenz des Typhusbacillus in dem fraglichen Falle auszuschliessen, ob nun das Typhuswachsthum auf den betreffenden Kartoffeln typisch erfolgt oder nicht. Dieses Mittel hat auch uns nie im Stich gelassen. Es hat sich im Gegentheil auch da bewährt, wo uns die Gaffky'sche Methode zu Irrthümern hätte verleiten können.

Der Bacillus Nr. 13, den wir in einem Falle von gangränöser Dysenterie aus der Leber in Reincultur und zwar in reichlicher Menge züchteten, erwies sich in jeder Beziehung dem Typhusbacillus ähnlich und wuchs auf Kartoffeln der Gaffky'schen Beschreibung genau entsprechend, d. h. bildete darauf eine unsichtbare, die ganze Schnittfläche überziehende Haut. Dass es sich doch nicht um den Typhusbacillus handelte, bewies das Wachsthum einer Reincultur der letzteren auf der anderen Hälfte derselben Kartoffel, das ein atypisches war. Unser Bacillus Nr. 13 wuchs also typischer als der Typhusbacillus! In einer ausführlichen mit vielen Kartoffeln angestellten Untersuchungsreihe stellte es sich dann heraus, dass auf jenen Kartoffeln, wo der Typhusbacillus atypisch gedieh, Nr. 13 sich typisch entwickelte, auf den wenigen Kartoffeln, auf denen ersterer typisch wuchs, Nr. 13 aber eine atypische Auflagerung producirte. In der Litteratur ist nur ein ähnlicher Fall von Pfuhl berichtet, den wir nach Kitasato citiren, in dem ein — übrigens unbeweglicher — Bacillus das charakteristische Wachsthum des Typhusbacillus auf Kartoffeln gehabt haben soll. Parallelculturen sind damals anscheinend nicht gemacht worden.

Nach den Angaben von Germano und Maurea hätte man erwarten können, dass ein anderes Kriterium für die Differentialdiagnose der Typhusbacillen einen höheren Werth als die Kartoffelcultur haben würde, nämlich die Stichcultur in Agar mit 2 Procent Traubenzucker bei 37° C. Von 88 typhusähnlichen Bakterien, die daraufhin mit dem Typhusbacillus verglichen waren, hatte sich nämlich kein einziger dem letzteren ähnlich, d. h. gleichmässig längs des Stichs und ohne Gasbildung entwickelt. Fast alle hatten schon nach 24 Stunden Aufenthalt im Brütofen zahlreiche Gasblasen gebildet, nur wenige waren entweder überhaupt nicht oder nur auf der Oberfläche zum Wachsthum gelangt. Unsere neueren Beobachtungen lehren nun, dass dieses Kriterium zwar von ausgezeichnetem Werth, aber doch kein absolutes ist. Von 25 Culturen haben drei dieselbe Entwickelung in Zuckeragar gezeigt wie der Typhusbacillus. Dazu gehört vor Allem jene Nr. 13, die auch auf Kartoffeln typisch wuchs und die sich, wenn man von der Parallelcultur auf letztere absieht, nur dadurch vom Typhusbacillus unterschied, dass sie das Vermögen Indol zu bilden documentirte. Die anderen beiden erwiesen sich aber schon durch ihre mangelnde Beweglichkeit, durch ihr Verhalten auf Kartoffeln und ausserdem noch durch die Indolbildung different vom Typhusbacillus.

Die typhusähnlichen Bakterien, die in den verschiedenen Organen bei einer und derselben Autopsie sich vorfanden, gehörten im Allgemeinen der nämlichen Art an. So sind z. B. die Bacillen Nr. 32, 35 und 42, die in der Beschreibung der XVII. Autopsie aufgeführt sind, als unter einander

identisch zu betrachten, desgleichen die Nummern 15, 22 und 24 der III. Autopsie. Dagegen waren die Bacillen (Nr. 25), die bei der I. Autopsie aus der Lunge in reichlichster Menge gezüchtet wurden, von denen, die in der Darmwand vorkamen (Nr. 14), deutlich verschieden. Auch aus einer und derselben Stuhlentleerung haben wir in einzelnen Fällen differente Arten isoliren können, wie es übrigens schon von Germano und Maurea angegeben worden ist.

3. Den beiden grossen Gruppen der Streptokokken und typhusähnlichen Bacillen stehen die übrigen Bakterien mehr isolirt gegenüber. Unter den die Gelatine nicht verflüssigenden Bacillen sind einige, die sich schon dadurch, dass sie die Gram'sche Färbung annehmen, von den zuletzt besprochenen Mikroorganismen unterscheiden. Während diejenigen von ihnen, die nur vereinzelt gefunden wurden, übergangen werden können, ist eine Species, die wir mit dem Namen des Bacillus clavatus belegen wollen, durch ihr häufiges Vorkommen und durch ihre charakteristischen Eigenschaften, die sie dem Diphtheriebacillus nahe stellen, von besonderem Interesse. Schon die morphologische Betrachtung lässt diese Verwandtschaft deutlich genug hervortreten. Der Bac. clavatus ist ein Mikroorganismus von ähnlich variabler Wuchsform wie der Diphtheriebacillus, der Name deutet auf die auch dem letzteren eigenthümliche keulenförmige Gestalt vieler Individuen hin. Das positive Verhalten gegenüber der Gram'schen Färbungsmethode ist ebenfalls beiden Bakterien gemeinsam. Dasselbe gilt von den Wachsthumserscheinungen in den gewöhnlichen Nährböden. Bei niederer Temperatur gedeiht der B. clavatus ebensowenig wie der der Diphtherie, bei Temperatur über 22° ist sogar seine Entwickelung fast noch langsamer als die des letzteren. Bei Brütwärme ähnelt die Cultur einer solchen von Streptokokken. Auf Thiere verimpft, die für die Infection mit dem Diphtheriebacillus empfänglich sind (Meerschweinchen, Kaninchen), ergab sich jedoch die völlige Unschädlichkeit unseres Bacillus. Vielleicht ist er darnach mit dem Pseudodiphtheriebacillus verschiedener Autoren zu identificiren.

Bei nicht weniger als vier Autopsieen gelang es uns, diesen Mikroorganismus in den inneren Organen, z. B. auch in dem Darminhalt durch die Cultur nachzuweisen, zwei davon (XV. XVIII.) betrafen echte floride Dysenterieen, zwei andere (III. XIX.) in Heilung begriffene, aber mit Leberabscess complicirte Darmaffectionen.

Im Anschluss an den Bacillus clavatus wollen wir einen Mikroorganismus erwähnen, den wir ein einziges Mal, nämlich bei der XVII. Autopsie, aber in grösserer Verbreitung, aus den inneren Organen isolirt haben. Derselbe hatte etwa die Grösse des Bacillus der Mäusesepticämie

oder der catarrhalischen Conjunctivitis Egyptens, färbte sich nicht nach der Gram'schen Methode, und war sehr schwer zum Wachsthum zu bringen. Während auf den ersten Glycerinagarplatten zahlreiche sehr kleine, zarte Colonieen sich entwickelten, schlug schon die erste oder zweite Uebertragung auf neuen Nährboden fehl, so dass wir nicht in der Lage waren, weiter mit diesem Mikroorganismus zu experimentiren.

4. Unter den die Gelatine verflüssigenden Bacillen sei ein dem Heupilz ähnliches Bakterium erwähnt, das in einzelnen der multiplen Leberabscesse der XXVII. Autopsie in grosser Menge angetroffen wurde und bei Kaninchen ein mässiges pyogenes Vermögen entwickelte. Wichtiger ist ein schon lange bekannter Mikroorganismus, den wir in vier verschiedenen Fällen isolirt haben, nämlich der Bacillus pyocyaneus. Dreimal handelte es sich um Leberabscesse nicht dysenterischen Ursprungs, aus deren Inhalt zahlreiche Colonieen fast in Reincultur wuchsen, einmal um die Autopsie eines nach Ablauf einer Dysenterie verstorbenen Individuums, bei der sich in den Mesenterialdrüsen neben Streptokokken der B. pyocyaneus vorfand. Der Mikrobe des blauen Eiters ist so bekannt, dass wir hier auf seine Beschreibung nicht einzugehen brauchen. In der Mehrzahl unserer Fälle besass er eine erhebliche Virulenz gegenüber Kaninchen. Es verdient hervorgehoben zu werden, dass die subcutane Infection manchmal auch zu Darmveränderungen führte, die in starken Hämorrhagieen auf der Schleimhaut des Rectums gipfelten.

Soweit die Dysenterie in Betracht kommt, finden wir in der Litteratur nur die Angabe Maggiora's, dass der Bac. pyocyaneus in den Entleerungen einer ganzen Reihe von Kranken, die bei Gelegenheit einer epidemischen Ausbreitung der Dysenterie von der Seuche ergriffen wurden, häufig durch das Culturverfahren constatirt werden konnte.

Dem Pyocyaneus ähnliche Mikroorganismen, die sich wesentlich nur durch den Mangel der Pigmentbildung von jenem unterschieden, fanden wir noch in zwei Autopsieen (XV und XXVIII).

5. Die pyogenen Staphylokokken sind in unserer Statistik nur dreimal vertreten. Immer treten sie in Eiterherden der Leber auf, und zwar meist in Reincultur. In allen Fällen konnte ihre Fähigkeit, Abscesse zu verursachen, durch subcutane Infection von Meerschweinchen nachgewiesen werden.

6. Schliesslich ist seiner Seltenheit wegen der Befund einer Streptothrixart zu erwähnen, den wir zweimal zu machen Gelegenheit hatten, das erste Mal in der Mesenterialdrüse einer recht frischen Dysenterieleiche (I. Aut.), das zweite Mal in einem kleinen Leberabscesse, der bis 24 Stunden nach dem Tode seines Trägers uneröffnet geblieben war (III. Aut.). Neuer-

dings hat dieses Spaltpilzgenus ein erhöhtes Interesse gewonnen, seitdem man die Zugehörigkeit einiger entschieden pathogener Mikroorganismen zu demselben erkannt hat. Dahin ist zu rechnen vor Allem der Aktinomyces des Rindes und der Menschen, der Bacille du farcin des boeufs de Guadeloupe Nocard's, die Cladothrixasteroides, die Eppinger in einem Hirnabscess gefunden, und die bei Thieren Pseudotuberculose hervorzurufen im Stande war, wahrscheinlich auch die von Rabe, Rosenbach und Naunyn beschriebenen „Cladothrix". Saprophytische Streptothrix-Arten sind von Almquist und Gasperini aufgefunden, Rossi Doria wies die weite Verbreitung derselben in der Luft und theilweise im Wasser und Boden nach, er lehrte darunter nicht weniger als sechs Species unterscheiden. Gemeinsam ist allen Streptothrixarten die Bildung eines echt verzweigten Fadenwerkes, das an ein Schimmelpilzmycel erinnert, aber durch die ausserordentliche Feinheit der Fäden und deren Zusammensetzung aus bacillen- oder coccusähnlichen Elementen die nahe Verwandtschaft mit den Schizomyceten documentirt. Den meisten Arten eigen ist ferner die Fähigkeit, Lufthyphen und in diesen Dauersporen zu entwickeln, ein Charakter, der die makroskopische Aehnlichkeit der Culturen mit solchen von Schimmelpilzen bedingt. Die von uns isolirte Streptothrix lässt sich am ehesten mit der Str. nigra Rossi Doria's identificiren. Auf Gelatine wächst sie schimmelpilzähnlich unter langsamer Verflüssigung derselben, auf Agar bildet sie ziemlich reichlich ein weisses Luftmycel, beide Nährböden werden dabei intensiv gebräunt. In Bouillon entwickeln sich nur langsam und spärlich isolirte Fleckchen, die auf den Boden sinken. Pathogen wirkte unsere Streptothrix nicht.

Bevor wir die Bedeutung der im Vorhergehenden beschriebenen Mikroorganismen erörtern, ist eine Vorfrage zu erledigen, nämlich inwieweit es erlaubt ist, aus den bakteriologischen Ergebnissen bei der Autopsie auf die vor dem Tode bestehenden Verhältnisse zurückzuschliessen. Die Möglichkeit, dass Bakterien post mortem in die Gewebe eindringen und sich auf die verschiedenen Organe vertheilen können, ist auch in den Grenzen, in denen die Sectionen von uns nur gemacht worden sind, d. h. in den ersten 18 Stunden nach dem Exitus letalis, nicht von der Hand zu weisen, ganz besonders in einem Klima und in einer Jahreszeit, wie sie für unseren Fall in Betracht kommen. Wir haben deswegen auf die möglichste Beschleunigung der Autopsie den grössten Werth gelegt und in der That mehrmals schon innerhalb weniger Stunden nach dem Eintritt des Todes die Section machen können. Wenn wir nun die Resultate der Culturversuche in diesen letzteren Fällen mit den übrigen vergleichen, so ist weder eine Steigerung der Bakterienzahl, noch eine grössere Mannigfaltigkeit der isolirten Arten für die späteren Autopsieen zu constatiren.

Die Resultate der bakteriologischen Analyse sind in der Tabelle auf S. 72 und 73 für die Autopsieen zusammengestellt. Sind wir in der Lage, Regeln aus derselben abzuleiten? Man sieht in allen Fällen, in denen überhaupt eine Untersuchung stattgefunden hat, dass die inneren Organe mehr oder weniger reichliche Entwickelung von Bakteriencolonieen ergeben haben, mit einziger Ausnahme der IX. Autopsie. Letztere betrifft aber einen Fall von tuberculöser Ulceration des Dickdarms, während die übrigen frische oder in Heilung begriffene dysenterische Verschwärungsprocesse umfassen. Von den isolirten Bakterienspecies ist offenbar keine einzige in der Weise für die Dysenterie specifisch, dass ihr Vorkommen allgemein wäre, in jedem einzelnen Falle ist freilich die eine oder andere vorherrschend. Es handelt sich da namentlich um Streptokokken, typhusähnliche Bacillen und den Bacillus clavatus. Ueber die Eintrittspforte dieser Mikroorganismen in die Gewebe der erkrankten Individuen ist ein Zweifel wohl nicht möglich. Von vornherein liegt es schon nahe genug, an die Geschwüre im Dickdarm zu denken, direct weist daranf das Ergebnis der Culturversuche hin, das fast regelmässig aus dem Blute der Pfortader am reichlichsten ausgefallen ist. Gerade dieses Resultat spricht auch für die Auffassung, dass die in den dysenterischen Organen gefundenen Bakterien im Wesentlichen einfach von der Stelle der primären Affection aus resorbirt sind und nicht einem metastatischen Wachsthum ihren Ursprung verdanken. Der Mangel pathologischer Complicationen in den Organen, der, wenn wir vom Leberabscess absehen, die Regel bildet, ist ein Beweis mehr dafür. Daraus folgt noch nicht, dass die verschiedenen Bakterien als unschädlich zu betrachten seien. Durch Thierversuche ist deren pathogenes Vermögen in den meisten Fällen von uns selbst festgestellt worden (Streptokokken, typhusähnliche Bakterien), der Schaden, den sie im menschlichen Körper stiften, können wir aber am besten an dem Orte ihres Eindringens in die Gewebe constatiren. Im nächsten Abschnitt wird des Weiteren davon die Rede sein. Die Wirkung der Mikroorganismen bei der Entstehung des Leberabscesses soll in einem besonderen Capitel behandelt werden.

VI. Die Darmveränderungen bei der Dysenterie.

1. Die klinischen Symptome der Dysenterie sprechen für das Vorhandensein eines katarrhalischen Processes im Dickdarm. Die egyptische Ruhr macht hierin keine Ausnahme von den aus anderen Klimas bekannten Formen. Es ist, wie schon Virchow betont hat, nicht möglich,

die charakteristischen, meist mit Blut gemengten Schleimpartikel, die regelmässig zum mindesten in den ersten Stadien der Erkrankung entleert werden, anders zu deuten, denn als Produkte einer oberflächlichen, namentlich die Drüsenschicht betheiligenden Schleimhautaffection, die in den Katarrhen anderer Schleimhäute ihre Analoga hat. Auch wenn die Krankheit weiter vorgeschritten oder chronisch geworden ist, behalten die Sekrete zum Theil wenigstens einen ähnlichen Charakter. Gänzlich verfehlt wäre es, die Schleimproduction in die Solitärfollikel verlegen zu wollen, wie es früher vielfach geschehen ist (Rokitansky, Bamberger), diese letzteren sind ja lymphatischer Natur und als solche überhaupt nicht im Stande zu secerniren. Dass die die Schleimhaut durchbrechenden sogenannten folliculären Geschwüre öfters mit schleimiger Masse gefüllt sind, ist schon eine alte Beobachtung am Sectionstisch, dieselbe erklärt sich aber neueren, zuverlässigen Angaben nach durch die Betheiligung des Drüsenepithels an der Auskleidung dieser Ulcerationsflächen. Wir sind bei unseren Autopsieen nie in der Lage gewesen, eine solche Schleimproduction in der Tiefe zu constatiren. Freilich hat es im Allgemeinen auch Schwierigkeiten, die oberflächliche, katarrhalische Affection der Schleimhaut durch die Section festzustellen, theils weil die Merkmale der acuten Entzündung nach dem Eintritt des Todes schnell zu verschwinden pflegen, theils weil der katarrhalische Process im Laufe der Krankheit hinter den Ulcerationsprocess zurückgetreten ist. Die Zeichen des chronischen Katarrhs findet man dagegen häufiger vor. Viel günstiger für die Erkenntniss des oberflächlich verlaufenden pathologischen Vorganges bei der Dysenterie sind die Verhältnisse, die wir nach künstlicher Infection an Versuchsthieren beobachten können. In einem späteren Abschnitt wird davon die Rede sein.

Nur in zwei Fällen (VIII. und IX. Aut.) unter unseren Autopsieen hat sich der eigentliche dysenterische Process auf eine Oberflächenaffection beschränkt. Wir hatten hier während des Lebens der Patienten typische Formen der egyptischen Ruhr vor uns, charakterisirt durch das Vorkommen der charakteristischen Amöben in den schleimig-blutigen Entleerungen. Daneben waren offenbare Complicationen in anderen Organen vorhanden, im ersten Falle eine floride Lungenphthise, im zweiten Falle weit vorgeschrittene Lepra. Bei der Section ergab sich, dass auch im Dickdarme eine die Amöbendysenterie complicirende Erkrankung vorlag, die in beiden Fällen in tuberculösen Ulcerationen bestand. In den letzteren waren Amöben nicht nachzuweisen. Ebenso wenig übrigens auf der Oberfläche der katarrhalisch afficirten Schleimhaut. Auch in anderen Fällen haben wir die Beobachtung gemacht, dass bei der Untersuchung des Darminhaltes der Leiche die während des Lebens sicher vorhandenen

Amöben nicht wiederzufinden waren. Wenn man die Zeit bedenkt, die zwischen dem Eintritt des Todes und der Autopsie verstreicht, so ist das auch nicht verwunderlich. Werden dysenterische Fäces stundenlang ausserhalb des Körpers aufbewahrt, so verschwinden die Amöben ebenfalls schnell ganz aus demselben. Die Verhältnisse innerhalb der Leiche dürften aber kaum günstiger für die Conservirung der Parasiten liegen.

2. Das grösste Interesse verdienen ohne Zweifel die dysenterischen Geschwürsprocesse, die in den allermeisten Fällen die Schwere der Erkrankung und deren unglücklichen Ausfall bedingen. Die makroskopische und mikroskopische Form derselben ist bei der egyptischen Dysenterie durchaus charakteristisch.

Es erscheint angezeigt, hier zuerst eine Beschreibung der typischen Beschaffenheit dieser Ulceration zu geben, um daran die Besprechung der nicht selten zur Beobachtung gelangenden Abweichungen anzuschliessen. Bei unserer Form der Dysenterie ist die Submucosa der Sitz der wesentlichen pathologischen Veränderungen, nicht aber etwa specielle Stellen der letzteren, wie die Lymphfollikel, sondern gleichmässig das ganze submucöse Gewebe. Wie schon die Betrachtung mit blossem Auge ergiebt, besteht die Alteration nicht in einem phlegmonösen Process, einer Vereiterung des Gewebes, sondern in seröser Durchtränkung und nekrotischer Erweichung. Die Schleimhaut leidet natürlich unter diesem Vorgang, dass sie aber nur secundär ergriffen wird, folgt aus dem langsameren Tempo, in dem sie der Zerstörung anheimfällt. Die Mucosa kann noch dem Auge relativ intact erscheinen, wenn schon das darunter liegende Gewebe erheblich gelitten hat: so ergiebt sich das für unsere Dysenterie typische Bild des Geschwürs mit wallartig aufgeworfenen unterminirten Rändern.

Wenn die Nekrose der Submucosa eine vollständige ist, so kann der Geschwürsgrund durch die Faserzüge der Muscularis gebildet sein; meist ist aber die Lösung des Schorfes noch eine unvollständige gewesen oder die Abtödtung des Gewebes noch nicht so tief gegangen, dann bedecken die Reste des submucösen Lagers in zusammenhängenden, leicht abziehbaren Fetzen die Basis der Ulceration. In manchen Fällen kann man nicht von einer eigentlichen Unterminirung der Geschwürsränder sprechen, da ein wirklicher Defect unterhalb der Schleimhaut noch nicht besteht, dann ist die Unterhöhlung gewissermassen nur eine virtuelle, die untersuchende Sonde constatirt schon die Weichheit, den Zerfall der unter der intacten Schleimhaut liegenden Schicht, obwohl das Auge noch keinen Substanzverlust entdeckt (Fig. 1, Taf. I).

Die Grösse dieser Geschwüre wechselt von dem Durchmesser einer Erbse bis zu dem eines Thalers, im Durchschnitt findet man die kleineren Formen nicht häufig, es ist das, wie wir später sehen werden, ein ganz gutes Mittel, unsere Dysenterie von einer anderen Erkrankung, nämlich der follikulären Ruhr, zu unterscheiden. Zugegeben kann werden, dass die kleinsten Formen der hier beschriebenen Geschwüre oberflächlich betrachtet eine gewisse Aehnlichkeit mit frischer, follikulärer Ulceration zeigen, daher sie auch wohl öfters mit ihnen verwechselt worden sind.

Dysenterischer Dickdarm
($^1/_2$ der natürlichen Grösse).

Die Vertheilung der Geschwüre ist häufig eine ganz unregelmässige, namentlich wenn ihre Zahl beschränkt ist. Die Beschreibung unserer Autopsieen bietet dafür Belege. In einzelnen Fällen lässt sich nicht verkennen, dass gewisse Abschnitte, wie der Anfangs- und Endtheil des Dickdarmes und im Besonderen wieder die Höhe der Schleimhautfalten Prädilectionsstellen abgeben. Dem letzteren Fall entspricht dann auch die lang gezogene Gestalt der Geschwüre, während im Allgemeinen von einer vorherrschenden Richtung, in der sich der Ulcerationsvorgang erstreckt, nicht die Rede ist.

Für die histologische Untersuchung kommen in erster Linie radiale Querschnitte der verschwärten Theile in Betracht. Wir haben der Feinheit der Schnitte zu Liebe stets die Paraffineinfettung gewählt. Auf diesen sieht man,

wenn sie durch den Rand der Ulceration geführt werden, den allmählichen Uebergang von der Peripherie, in der die Submucosa noch die normale Dicke und Structur zeigt, zu einer Zone, in der dieselbe auf das Doppelte und Vielfache angeschwollen ist und zwar wesentlich durch seröse Imbibition des Gewebes und der Zellen. Die Interstitien erscheinen enorm verbreitert, die fixen Elemente sind in Kern und Plasma bedeutend vergrössert und zum Theil fettig degenerirt. Weder eine Wucherung noch zellige Infiltration lässt sich in irgend erheblichem und constantem Umfange beobachten. Die Blut- und Lymphgefässe sind gewöhnlich bedeutend erweitert und letztere mit zelligem Materialerfüllt. Die Schleimhaut darüber ist nicht deutlich alterirt. Es folgt die Zone, in der die Nekrose beginnt: die Zellen werden zu kernlosen Schollen, die Zwischensubstanz zerfällt zu einer granulösen Masse. Der Inhalt der Blut- und Lymphgefässe ist natürlich geronnen und unkenntlich geworden. Die Schleimhaut über dieser Partie zeigt sich schon stark beeinflusst, das Gefüge der Drüsenzellen wird lockerer, statt der gleichmässigen Auskleidung der Drüsenhöhlung füllen die desquamirten Epithelien das Lumen aus, das intertubuläre Gewebe ist verbreitert; weiterhin treten dann auch nekrotische Processe an den Elementen der Drüsen und des Bindegewebes hervor: die Zellen bleiben meist als Schollen erhalten, die Kerne verlieren ihre Färbbarkeit oder zerfallen zu einem stark tingiblen Detritus. Die eigentliche Geschwürsfläche wird durch den Substanzverlust charakterisirt: die Schleimhaut fehlt hier völlig, die Submucosa ist gewöhnlich nur in Fetzen conservirt, wo der Zusammenhang in grösseren Schichten noch gewahrt erscheint, durchsetzen tiefe Spalten das abgestorbene Gewebe. Die histologische Untersuchung bestätigt, wie man sieht, das Ergebniss der grob anatomischen Prüfung: der Ulcerationsprocess nimmt in letzter Linie seinen Ursprung in der Submucosa und wird bedingt durch eine eigenthümliche nekrotische Umwandlung der letzteren ohne wesentliche Betheiligung einer zelligen oder fibrinösen Exsudation.

Bis jetzt haben wir nur die Veränderungen der Gewebe selbst im Auge gehabt, ohne von den fremden Elementen, auf deren Eindringen der pathologische Vorgang allem Anschein nach zurückzuführen ist, zu sprechen: es sind das die Amöben und Bakterien. Nicht alle Methoden sind geeignet, gleichzeitig beide Arten von Mikroorganismen zur Anschauung zu bringen. Schon die Art der Fixirung des Gewebes bedingt einen Unterschied. Diejenigen Mittel, die die Bestandtheile des letzteren am besten conserviren, namentlich die Osmiumsäuregemische, sind durchaus nicht günstig für die bakterioskopische Analyse, dagegen vortrefflich für die Darstellung der Amöben. Durch das Fol'sche Chrom-

Osmium-Essigsäure-Gemisch, das wir meist angewandt haben, und nachfolgende Färbung werden diese Organismen als stets mit deutlichem Kern versehene, aber durch die Beschaffenheit des letzteren und ihres Protoplasmas gut von den Zellen des Gewebes unterscheidbare Körper sichtbar. Die prächtigsten Bilder giebt die Combination einer Hämalaun-[1] und Eosinfärbung, aber auch die Methylenblau- und die Gram'sche Methode sind anwendbar. Der Zellleib der Amöben erscheint meist als vacuolisirte oder besser schaumige Masse, immer mehr oder weniger rundlich, ohne Differenzirung in Ento- oder Ectoplasma, der relativ kleine Kern ist stets durch die deutlich hervortretende Kernmembran charakterisirt; in den tieferen Schichten des Gewebes ist gewöhnlich ein Inhalt im Kern nicht angedeutet, in den oberflächlichen dagegen häufig ein mehr oder weniger ansehnlicher Nucleolus, der frei in der sonst leeren Kernhöhle zu schwimmen scheint. Dieser Unterschied in der Kernstructur beruht offenbar auf dem verschieden schnellen Eindringen der die Fixationsflüssigkeit zusammensetzenden Componenten. Die Bakterien lassen sich bei dieser Art der Conservirung durch die Anilinfarben nur in beschränktem Maasse zur Darstellung bringen.

Universeller anwendbar ist die Fixirung in absolutem Alkohol. Mag man färben wie man will, stets erscheinen die Amöben hiernach als rundliche Körper von wesentlich compacter Structur ohne deutlichen Kern. Vacuolen sind öfters angedeutet, aber nie hat das Protoplasma jenes schaumige Gefüge, wie bei der Osmiumfixirung. Die Diagnose der Amöben wird dadurch nicht erschwert, im Gegentheil werden die Parasiten durch die intensivere Färbung ihres Leibes dem suchenden Auge schneller bemerkbar. Die Alkoholconservirung hat daneben nun den ausserordentlichen Vortheil, dass sie die Bakterien bekanntlich am besten für die nachfolgende Färbung vorbereitet. Am meisten bewährt sich die Färbung mit alkalischem Methylenblau. Die ursprüngliche Löffler'sche Vorschrift haben wir in verschiedener Weise modificirt. Die auf den Deckgläsern mit Eiweiss angeklebten gefärbten Schnitte wurden entweder mit Essigsäure differenzirt und nach dem Auswaschen mit Fliesspapier, Alkohol und Anilinöl entwässert, oder es wurde statt der Essigsäure 50 procentiger Alkohol benutzt, oder beides weggelassen, oder endlich die Entwässerung nur mit Fliesspapier und Anilinöl bewirkt. Bei aufmerksamem Arbeiten kann man nach allen diesen Methoden gute Resultate erhalten. Eine weit beschränktere Anwendung findet die Färbung nach Gram bezw. Weigert,

[1] Formel für das von P. Mayer angegebene Hämalaun: 1 grm Hämateïn oder Hämateïn-Ammoniak in 50 ccm Alkohol von 90 Procent gelöst und zu einem Liter 5 procentiger Alaunlösung hinzugefügt; dann abzugiessen oder zu filtriren.

da nur ein verhältnissmässig kleiner Bruchtheil der hier in Betracht kommenden Bakterien sich ihr zugänglich erweist.

Die Amöben bilden einen regelmässigen Befund in den typischen Geschwüren der egyptischen Dysenterie. Abgesehen von den oben genannten Charakteren sind für die Diagnose noch folgende Momente wichtig: die Amöben, die in den Darmschnitten gefunden werden, sind durchschnittlich kleiner als die frei im Darminhalt vorhandenen, oft genug haben wir die Angabe von R. Koch, dass sie den anderthalb bis zweifachen Durchmesser weisser Blutkörperchen haben, bestätigen können. Namentlich fehlen jene Riesenformen bis zu 50 μ im Gewebe vollständig. Die Amöben liegen ferner fast immer in deutlichen Lücken des Gewebes; am nächsten liegt die Erklärung dafür, dass bei der Fixation der Körper der Parasiten sich stärker zusammenzieht als das umgebende Gewebe, wodurch ein Hohlraum zwischen beiden entsteht. Schliesslich findet man die Amöben, wo sie vorhanden sind, sehr häufig in Schaaren angeordnet, gewöhnlich in der Weise, dass die einzelnen Individuen in besonderen Lacunen, selten aber dicht gedrängt in grösseren Spalten liegen. Neben den Amöben kommen in dem krankhaft veränderten Gewebe Zellen vor, die eine gewisse Aehnlichkeit mit unseren Parasiten haben, besonders trifft das zu für Präparate, die nicht ganz frisch haben conservirt werden können. Bei Berücksichtigung aller genannten Momente lässt sich aber in fast allen Fällen die Differentialdiagnose mit Sicherheit stellen.

Der Ort, an dem sich die Amöben finden, ist fast ausschliesslich die Submucosa und eventuell tiefere Schichten der Darmwand, in keinem einzigen Falle haben wir sie in der Schleimhaut constatiren können. Councilman und Lafleur berichten indessen von einem ausnahmsweisen spärlichen Vorkommen daselbst. Es schien sich aber hier um eine Ueberwanderung der Parasiten aus dem tieferen in das oberflächliche Gewebe zu handeln, nicht umgekehrt. In der Submucosa sind die Amöben unregelmässig in den veränderten Bezirken vertheilt, sowohl dort, wo die Nekrose schon eingesetzt hat und der Zerfall schon weit vorgeschritten ist, als in den erst von einfach seröser Durchtränkung betroffenen Theilen. Da, wo die letztere wegen der grösseren Festigkeit des Gewebes Schwierigkeiten begegnet, an der Grenze von Submucosa und Muscularis, findet man die Amöben wohl auch in fast intactem Gewebe. Ein sehr charakteristisches Bild, das wir in Abbildung Fig. 5, Taf. III wiedergegeben haben, bildet sich öfters in den senkrecht zur Darmoberfläche verlaufenden Interstitien der Muskelbündel, durch welche die Lymph- und Blutgefässe passieren. Hier dringen die Amöben oft in dichten Schaaren und bis zu grösserer Tiefe in die Maschen des lockeren Bindegewebes vor, ohne dass das umgebende Gewebe besondere Spuren einer anderen als mechanischen Läsion zeigt.

Tabelle I. **Uebersicht der bei Autopsie**

Nummer der Autopsieen	Section wieviel Stunden p. m.	Angabe der aus den verschieden			
		Herzblut	Pfortaderblut	Lungen-parenchym	Leberabscess
I	$4^1/_2$	0	∞ Streptokken	Einige Streptokokken	—
XVIII	$8^1/_2$	100 B. clavatus	50 Bac. clavatus	—	—
XVII	10	50 Colonieen eines nicht weiter cultivirbar. Bac.	∞ Colonieen desselben Bac. wie im Herzen	wie in der Pfortader	0 | 100 T.-
X	12	—	—	∞ T.-A.	—
XV	18	Bac. clavatus + T.-A.	∞ verflüssigend. Bacillus Nr. 29	Streptokokken + T.-A.	—
XXIX	18	—	—	—	—
III	$1^1/_2$	∞ Bac. clavatus	—	—	2 T.-A. + 1 Strept. | Strept thrix
XXVII	$1^1/_2$	0	∞ Subtilis	—	∞ Staphyl. | ∞ Subt
XXVIII	2	—	6 Staphylokokk.	30 verflüss. Bacillen	wenige Streptokok + Staphylokokke
XIX	12	0	6 Clavatus	—	300 Col. des Pyocy + T.-A.
II	7	—	—	∞ T.-A.	—
XXX	20	—	—	—	—
VIII	8	—	—	—	—
IX	8	—	0	0	—

[1] T.-A. bedeutet „typhusähnliche Bacillen“. Bei der Autopsie Nr. XXIX, XXX, VI Nr. III bis XIX verheilte Dysenterieen oder andere Darmaffectionen mit Leberabscessen, Nr. I des Dickdarmes.

Die Amöben sind in jedem Falle von Bakterien begleitet. Auf den am weitesten in's gesunde Gewebe vorgeschobenen Posten sind die Bakterien meist auf die nächste Umgebung und die Substanz der Amöben selbst beschränkt und in geringerer Menge vorhanden, in den eigentlichen Herden der pathologischen Veränderung erscheinen sie dagegen in dichten Massen,

Dysenterieleichen gefundenen Bakterien.

ien zur Entwickelung gekommenen Colonieen.[1]

Milz	Niere	Peritoneum	Mesenterialdrüse	Darmwand	Lunge
0	—	—	Streptococcus + Bacillus + Streptothrix	Streptokokken + T.-A.	∞ T.-A.
0	T.-A. + Clavatus	100 Col. T.-A. + Clavat.	wenige Clavat.	∞ T.-A.	—
—	—	—	—	800 T.-A.	—
—	—	—	—	—	—
avatus	T.-A. + Clavatus	—	—	Streptok. + verfl. Bacill. Nr. 29	—
—	—	—	—	—	—
0	wenige Clavatus	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
Bacillen reptokokk.	—	—	—	—	—
Clavat.	50 Clavat.	—	50 Clavat.	—	—
—	—	—	100 Streptokokk. + Pyocyaneus	—	—
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
0	—	—	0	—	—

n überhaupt keine Culturen angefertigt. Nr. I bis XXIX sind floride Dysenterieen, in Heilung begriffene Dysenterieen, Nr. VIII u. IX tuberculöse Ulcerationen und Katarrh

deren Anordnung im Wesentlichen den Saftkanälen des Bindegewebes zu entsprechen scheint, die nekrotische Zone besteht mikroskopisch in fast nichts anderem als in eng aneinander gelagerten Bakterien. Meist handelt es sich um mittelgrosse Bacillen, die nur mittels der Methylenblaumethode darzustellen sind, häufig sind dazwischen, namentlich gegen die Ge-

schwürsoberfläche zu, Haufen von Diplo- und Streptokokken eingestreut, die auch die Gram'sche Färbung annehmen. In einzelnen Fällen spielen auch Bacillen etwa von der Grösse der Diphtheriemikroorganismen, die ebenfalls nach der letzgenannten Methode sichtbar gemacht werden können, die Hauptrolle. Diese drei Arten von durch das Mikroskop nachweisbaren Bakterien dürften im Wesentlichen den drei Formen von Mikroorganismen, die vorzugsweise auf dem Wege der künstlichen Züchtung zu erhalten sind, nämlich den typhusähnlichen Bacillen, den Streptokokken und dem Bac. clavatus entsprechen. Bakterien sind aber nicht nur die regelmässigen Begleiter der Amöbeninvasion, sie dringen vielfach anscheinend selbständig in die Gewebe vor, so dass man durch den mikroskopischen Befund allein nicht in der Lage ist, die Möglichkeit auszuschliessen, dass es etwa Bakterien sind, die den Amöben den Weg bahnen, nicht umgekehrt. Indessen besteht im Allgemeinen der Satz zu Recht, dass Amöben und Bakterien gemeinsam die pathologischen Veränderungen in der Darmwand einleiten. Es bedarf kaum der Erwähnung, dass jene Gewebstheile, die secundär der Nekrose anheimfallen, wie die Schleimhaut der Geschwürsränder, nachträglich von der Oberfläche aus und von der Tiefe her durch die verschiedensten Mikroorganismen angegriffen werden können, die dann das Zerstörungswerk vollenden. Nicht mit Mikroorganismen dürfen gewisse Gebilde verwechselt werden, die durch die Methylenblau-, nicht aber durch die Gram'sche Methode sichtbar gemacht werden können und in manchen — wie es scheint namentlich älteren — Geschwüren geradezu massenhaft vorkommen. Es sind das Conglomerate von kleinen kokken- oder bakterienartigen Elementen, deren Grösse und Form aber erheblich schwankt. Diese Massen, die regelmässig einen deutlich gefärbten Kern umschliessen, haben den Durchmesser grosser Zellen und sind wohl auch als solche aufzufassen. Sie dürften in die Kategorie der „Plasmazellen" gehören, von den sog. „Mastzellen" unterscheiden sie sich in mehrfacher Beziehung.

Die Zahl der Amöben, die in den Durchschnitten der Geschwüre erkennbar sind, ist bedeutenden Schwankungen unterworfen. In den grossartigsten Mengen haben wir sie bei der I. Autopsie, die $4^1/_2$ Stunden p. m. gemacht wurde, constatiren können. Nur Spuren von ihnen fanden wir hingegen bei der XV. Autopsie, die 18 Stunden p. m. ausgeführt wurde. Bei den übrigen vier Sectionen, die in der Zwischenzeit zwischen diesen äussersten Grenzen gemacht wurden, waren stets in den Schnitten deutliche Amöben nachgewiesen, und zwar um so mehr, je frischer die Leiche war. Es scheint darnach der Conservirungszustand der letzteren von der allergrössten Bedeutung für den Nachweis der Amöben in der Darmwand zu sein. Ein ähnliches Verhältniss

haben wir ja auch für die freien Amöben in den Fäces zu constatiren gehabt. Aller Wahrscheinlichkeit nach nimmt in umgekehrtem Maassstabe die Menge der Bakterien zu, die neben den Amöben vorhanden sind. Es findet wohl nach dem Tode eine Ueberwucherung und Zerstörung der letzteren durch erstere statt.

3. Es ist jetzt der Abweichungen von dem eben besprochenen Typus zu gedenken, die die dysenterischen Darmläsionen darbieten können.

Kleinere Hämorrhagieen sind sehr häufige Erscheinungen in den Darmgeschwüren bei unserer Ruhrform, manchmal spielen aber die Gefässzerreissungen eine so bedeutende Rolle, dass makroskopisches wie mikroskopisches Aussehen des Processes dadurch geändert werden. Die sonst einfach serös infiltrirte Submucosa erscheint nach Art einer Blutbeule aufgetrieben, an Stelle der hellgefärbten nekrotischen Gewebsreste, die den Grund der Geschwüre bedecken, treten schwarze, wesentlich aus Blutgerinnseln bestehende Schorfe.

Das typische Geschwür ist durch die geringe Entwickelung eitrig-exsudativer Processe gekennzeichnet, manchmal kommt aber letzteren doch eine gewisse Bedeutung zu. Die Eiterung pflegt aber dann auf gewisse Stellen, namentlich die Oberfläche, localisirt zu sein, die Herde, in denen die Amöben sitzen, bleiben meist von der Emigration befreit. Councilman und Lafleur haben die Vorstellung, dass nur die Eiterung ein Product der Mitwirkung von Bakterien sei, der eigentliche Zerstörungsvorgang aber von den Amöben allein ausgehe. Wir haben oben gesehen, dass auch beim Fernbleiben der Eiterung, wie es beim typischen Geschwür die Regel, die Bakterien nie in Begleitung der Amöben fehlen.

Mit Ausnahme geringfügiger Fibrinniederschläge, die vielfach zerstreut im nekrotisirenden Gewebe vorkommen, ist eine derartige Exsudation nicht häufig. Dadurch unterscheidet sich unsere Form der Dysenterie wesentlich von der sogenannten diphtherischen. Nur Kartulis hat, wie es scheint, einen Fall von Amöbendysenterie, der mit diphtherischen Processen complicirt war, gesehen. Nach diesem Autor fanden sich hier unter dem diphtherischen Infiltrat viele Amöben[1]. Ueber specifische Bakterien berichtet Kartulis nichts.

Eine unabhängig von dem dysenterischen Process verlaufende Diphtherie des Ileums wird unter den Complicationen erwähnt werden.

In einem Falle haben wir den Uebergang der Dysenterie in Gangrän des Dickdarms beobachtet (X. Autopsie). Nirgends waren Geschwüre vorhanden, die als typisch hätten bezeichnet werden können. Diejenigen,

[1] Virchow's *Archiv*. Bd. XVIII. S. 114. Fall 10.

die noch als solche erkennbar waren, hatten zwar auch unterminirte Ränder und zeigten im mikroskopischen Bilde die charakteristische Nekrose mit Amöben und Bakterien, es fehlte aber hier fast jede Reaction des Gewebes, namentlich die typische Schwellung der Submucosa. Das ganze Colon descendens war in dem Grade durch tiefgreifende Gangrän verändert, dass die Besonderheiten des ursprünglichen pathologischen Vorganges völlig verschwunden waren.

Eine andere Abart des dysenterischen Processes ist durch die Betheiligung chronisch-productiver Gewebsveränderungen gekennzeichnet. Bei der XVII. Autopsie tragen die Ulcerationen wohl, oberflächlich betrachtet, den bekannten Charakter. Die Geschwüre fallen jedoch durch ihre ausserordentliche Grösse und verhältnissmässige Isolirtheit auf. Die Geschwürsränder sind viel erheblicher geschwollen als bei der gewöhnlichen Form, die histologische Untersuchung ergiebt als Grund nicht das Vorhandensein eines einfachen Oedems in der Submucosa, sondern einer festen bindegewebigen Neubildung. Nur an der Oberfläche des Geschwüres besteht die gewöhnliche Necrose mit positivem Amöbenbefund.

In den Beschreibungen der dysenterischen Alterationen wird besonders von neueren Autoren eines anderen productiven Vorganges gedacht, der das Drüsenepithel betreffen soll. Auch Councilman und Lafleur geben an, die Auskleidung von Ulcerationsflächen mit neugebildetem Epithel beobachtet zu haben. Wir haben bei frischen Processen nichts Aehnliches gesehen und glauben diese Epithelwucherung vielmehr den regenerativen Bildungen, die den Heilungsvorgang begleiten, anreihen zu sollen.

4. Wesentlich unabhängig von dem eigentlichen dysenterischen Process verläuft eine Reihe anderer Veränderungen, die im Folgenden als Complicationen erwähnt werden mögen.

Nicht selten finden sich neben den typischen Geschwüren oberflächliche Nekrosen, die zu seichten Substanzverlusten führen, in denen aber die specifischen Organismen der Dysenterie, d. h. die Amöben, völlig vermisst werden (z. B. XVII. Autopsie).

Nicht zu verwechseln sind damit die diphtherischen Entzündungen, die, namentlich nach Griesinger's Angaben, auch bei der egyptischen Dysenterie nicht fehlen sollen. Ob es sich in den Fällen dieses Autors um eine mit der echten primären Dickdarmdiphtherie unseres Klimas identische Erkrankung gehandelt hat, ist nicht mehr zu entscheiden. Wir selbst haben nur einmal eine Complication der Dysenterie mit Diphtherie, die aber auf das Ileum beschränkt war, gesehen (XXIX. Autopsie). Die anamnestischen Daten in diesem Falle sind leider zu spärlich, als dass man sagen könnte, welcher Process der primäre gewesen ist. Auch wurden von uns der vorgeschrittenen Fäulniss wegen Culturversuche nicht gemacht.

Eine hervorragende Betheiligung des folliculären Apparates im Dickdarm haben wir bei frischen Formen unserer Dysenterie nie constatiren können, nur einmal, bei einem in Heilung begriffenen Falle von Dysenterie, fanden wir eine ausgedehnte Hyperplasie der Lymphfollikel neben granulirenden Geschwüren (XIX. Autopsie). Regelmässig vorhanden ist letztere bei der später zu besprechenden experimentell erzeugbaren Ruhr der Katzen.

Einer Complication der Dysenterie wurde schon oben Erwähnung gethan, als wir den durch die Amöben charakterisirten Schleimhautkatarrh des Dickdarms erörterten. Es handelte sich in den zwei Fällen der VIII. und IX. Autopsie um complicirende tuberculöse Geschwüre des Colons. Beide Male wäre die anatomische Diagnose der letzteren auf erhebliche Schwierigkeiten gestossen, wenn nicht im ersten Falle eine hochentwickelte Lungenphthise und im zweiten deutliche tuberculöse Ulcerationen des Dünndarmes vorhanden gewesen wären. Käsige Veränderungen, distincte Tuberkel liessen sich in den Geschwüren des Colons nicht entdecken, wurden auch mikroskopisch nicht gefunden. Aber der Mangel der typischen Nekrose, der unterminirten Ränder sprach auch gegen die dysenterische Natur der Ulcerationen. Der Befund von Tuberkelbacillen in dem lymphatisch hyperplasirten Grunde der Geschwüre gab die Entscheidung.

Endlich haben wir auch Gelegenheit gehabt, parasitäre Bildungen in den dysenterischen Geschwüren anzutreffen, die früher von gewissen Seiten als gerade für letztere ätiologisch wichtige Factoren angesprochen wurden, nämlich Distomeneier. In den Rändern einiger Ulcerationen der XXIX. Autopsie fanden wir dieselben in nicht geringer Anzahl. Jedoch ihre Lage sowohl als die geringe Reaction, die sie im Gewebe erzeugt hatten, und schliesslich der positive Befund von Amöben in dem nämlichen Geschwüre liess eine Berücksichtigung dieser Fremdkörper für die Aetiologie unseres Krankheitsprocesses als gänzlich unthunlich erscheinen.

5. Als Folgen der dysenterischen Darmläsionen im weiteren Sinne können auch gewisse Formen der Leberabscesse betrachtet werden. Hier interessiren uns nur die Veränderungen, die in allernächster Nähe durch den im Darm spielenden Process hervorgerufen werden. Es gehört dahin die partielle und die allgemeine Peritonitis. Bei den Autopsieen finden sich sehr oft Verwachsungen des Dickdarms mit benachbarten Theilen und seltener (I. Autopsie) locale Eiterungen, die durch Perforation eines Geschwüres an besonders geschützten Stellen (Coecum) entstehen.

Noch nicht beschrieben ist die folgende recht häufige Form localisirter Peritonitis. Bei der XV., XVII. und XVIII. Autopsie fielen

uns umfangreiche, transversal gestellte, in das Darmlumen hineinragende Buckel und Wülste auf, deren Oberfläche ulcerirt war. Durchschnitte klärten die Entstehung dieser Gebilde. Es zeigte sich, dass in der Axe dieser Erhebungen eine eingestülpte Falte des Peritoneums lag, die mit ihren gegenüberliegenden Flächen verwachsen war. Es war nicht schwierig, diese Adhäsionen zu trennen, dann liessen sich die Wülste und Buckel auf der inneren Darmoberfläche ausgleichen und es blieben nur geringere Verdickungen zurück, die auf Schwellung der unter dem Schleimhautdefect liegenden Submucosa beruhten. In allen diesen Fällen partieller Peritonitis sind als genügende ätiologische Factoren, wie Mikroskop und Culturversuch lehren, wohl Bakterien zu betrachten. Aber auch eine Wirkung von Amöben dürfte unter Umständen in Betracht kommen. Dass die letzteren auch jenseits der Darmwand festen Fuss zu fassen und sich zu entwickeln vermögen, beweist uns ein Befund, den wir bei der I. Autopsie machten, wo wir in dem lockeren Bindegewebe, das eine dicht dem Darm angelagerte Lymphdrüse umgab, eine erhebliche Wucherung von Amöben constatirten. Ueber einen analogen Fall berichten Councilman und Lafleur.

Aehnlich liegen wohl die Verhältnisse für die allgemeine Peritonitis, so weit sie nicht direct durch Perforation entsteht (XVIII. Autopsie). Die Perforationsperitonitis selbst, von der wir übrigens kein Beispiel beobachtet haben, bedarf natürlich keiner besonderen Erklärung. Ob die tiefen Ulcerationen, durch die sie bedingt wird, auf combinirter Amöben- und Bakterienwirkung beruhen, wie die dysenterischen Geschwürsprocesse nach unserer Auffassung überhaupt, müsste in jedem Falle festgestellt werden. Es lässt sich sehr wohl denken, dass Bakterien auch allein das Werk vollenden können, das ursprünglich die Amöben in Angriff genommen haben. Sicher spielen die letzteren, sobald erst gangränöse Veränderungen Platz gegriffen haben, wie z. B. in unserer X. Autopsie, eine untergeordnete Rolle.

6. Die Heilungsvorgänge, die günstigen Falls die Dysenterie beendigen, unterscheiden sich nicht von denen bei anderen Ulcerationsprocessen des Dickdarmes beobachteten. Die Substanzverluste gleichen sich nach Ausstossung der nekrotischen Partieen durch Granulationen und durch Epithelneubildung theilweise aus. Wie aus den Angaben von Councilman und Lafleur hervorgeht, ist speciell die Ueberhäutung von tiefgreifenden sinuösen Geschwürsflächen mit Epithel von den benachbarten Drüsen aus durchaus demjenigen Vorgang analog, der nach Orth's Beschreibung für die in Heilung befindlichen folliculären Ulcerationen gilt. Durch Combination regenerativer Epithelwucherung mit interstitiellen narbigen Neubildungen können polypenartige cystische Auswüchse der inneren Darmober-

fläche entstehen, wie z. B. in unserer III. Autopsie. Eine selbstverständliche Folge ausgedehnterer Ulcerationen ist die Atrophie der sekretorischen Organe grösserer Schleimhautpartieen. Bedeutendere Verengerungen des Darmlumens durch narbige Strictur in Folge von Dysenterie scheinen selten zu sein. Wir haben Derartiges nicht gesehen und finden auch keine Beschreibung davon in den Schilderungen der egyptischen und tropischen Ruhrform.

VII. Die sogenannten tropischen Leberabscesse.

Leberabscesse sind in tropischen und subtropischen Gegenden viel häufiger als in unserem Klima, wir haben in den wenigen Monaten unseres Aufenthaltes in Alexandrien 15 Fälle davon theils am Lebenden, theils an der Leiche studiren können.

1. Die gröberen anatomischen Verhältnisse der sog. tropischen Leberabscesse,[1] ihre Grösse, Zahl, Form, Lage sind schon so häufig Gegenstand der Darstellung gewesen, dass wir uns hier darauf beschränken wollen, die fürunsere speciellen Fälle geltenden Daten wiederzugeben.

Anatomisch kann man die Leberabscesse je nach der Beschaffenheit ihrer Membran in solche mit fester, wesentlich fibröser und in solche mit morscher nekrotischer Wand eintheilen. Indessen ist diese Scheidung nicht streng durchzuführen, da Uebergänge vielfach vorkommen. Häufig sind Theile der Membran mehr fibrös, andere diffus nekrotisch. Es liegt nahe, die fibrösen Bildungen als chronische, secundäre Zustände, die nekrotischen Processe als acute, primäre aufzufassen. Die ersteren würden Stillstand, die letzteren Fortschreiten der Affection bedeuten. Die Dicke der Wandung ist unabhängig von ihrer Beschaffenheit, sie wechselt von einigen Millimetern bis zu einem Centimeter und mehr. Die gelblichweisse Farbe der Membran hebt sich von der meist dunkelrothen des nächstliegenden Leberparenchyms scharf ab.

Der Inhalt der Leberabscesse wird oft als charakteristisch angesehen; in vielen Fällen zeichnet er sich allerdings durch bräunliches, fast chokoladenfarbiges Colorit aus. Das letztere kann aber auch fehlen und man bekommt statt dessen ein Pes bonum et laudabile zu sehen. Gewöhnlich ist die Consistenz des Eiters eine sehr zähe, in anderen Fällen wieder eine dünnflüssige. In grösseren Eiterhöhlen findet man nicht selten losgelöste nekrotische Fetzen.

Die Grösse der Abscesse schwankt in unseren Fällen von dem Durchmesser eines Hirsekorns bis zu dem eines Kindskopfes. Nie haben

[1] Nur von dieser Form von Leberabscessen wird im Folgenden die Rede sein.

wir leider Gelegenheit gehabt, mit Councilman und Lafleur miliare Eiterungen in multiplem Vorkommen zu beobachten.

Die Einzahl der Abscesse war die Regel, wenn zwei oder mehrere vorhanden waren, so hatte doch einer derselben durch seine Grösse das entschiedene Uebergewicht über die anderen. Nur in einem unserer Fälle, bei der XXVII. Autopsie, handelte es sich um multiple Abscedirung. Die Leber war hier, mit Ausnahme weniger gesunder Partieen, dicht von Eiterherden der verschiedensten Grösse durchsetzt. Von den distincten Abscessen abgesehen, folgte der Eiterungsprocess offenbar den Verästelungen der Pfortader, deren Wand in eine pyogene Membran verwandelt erschien. Nur in dem Hauptstamm dieses Gefässes konnte noch von einer gewissen Blutcirculation die Rede sein. Auch in diesem Falle war einer der zahlreichen Abscesse durch seine enorme Grösse vor den übrigen ausgezeichnet. Die fibröse Beschaffenheit seiner Membran im Gegensatz zu den morschen Wandungen der kleineren Abscesse bewies, dass er als der älteste Herd in der Leber zu betrachten war, von dem aus der Process vielleicht rückwärts die Pfortader entlang gewandert war. Die Erkrankung des ganzen übrigen Parenchyms würde sich dann leicht auf embolischem Wege erklären.

Die Form der von uns beobachteten Leberabscesse wich im Allgemeinen nicht von der kugeligen ab. Jedoch bei den grösseren unter ihnen traten, wenn der Zerfallsprocess noch im Fortschreiten begriffen war, erheblichere Abweichungen von der Kugelform dadurch ein, dass sich Sinuositäten bildeten. Einige Male erwies sich der Abscess bei näherer Untersuchung als aus mehreren zusammengesetzt, die entweder gar nicht oder nur durch kleine Fisteln mit einander communicirten, in jedem Falle aber höchst wahrscheinlich in Abhängigkeit von einander, nicht von Anfang an selbständig neben einander entstanden waren.

Der Ort, wo die Eiterherde der Leber lagen, war stets die Peripherie des Organes, mit Ausnahme jenes Falles, in dem es sich um multiple Abscedirung handelte. Wie sich aus grösseren Statistiken über tropische Leberabscesse ergiebt, besitzt kein Bezirk des Organes Immunität gegen diese Erkrankung. Die Abscesse des rechten Lappens sind, wie auch in unseren Fällen, viel häufiger als die des linken, auch wir haben jedoch letztere Localisation, sowie diejenige im Lobus quadratus beobachtet.

2. Die histologische Untersuchung der Leberabscesse ergiebt zunächst für die Beschaffenheit ihres Inhalts einen Unterschied gegenüber gewöhnlichem Eiter. Mit Ausnahme des II. Abscesses aus dem deutschen Hospital, der von der Leber aus im Bindegewebe der Lendengegend fortgewandert war, bildeten den Hauptbestandtheil des Eiters nicht mehr oder weniger gut erhaltene Leucocyten, sondern zerfallenes Material. Detritus eiweissartiger und fettiger Natur, der ebenso gut aus Eiter-

körperchen als aus nekrotischem Lebergewebe hervorgegangen sein konnte. Auch nicht als specifisch für den Erkrankungsort können die Bilirubinkrystalle gelten, die nicht selten im Eiter sich fanden; in grosser Zahl waren gewöhnlich Charkot'sche Krystalle von enormen bis zu kleinsten Dimensionen vorhanden.

Von zellulären Elementen sind ausser den meist recht spärlichen Eiterkörperchen rothe Blutkörper und sehr stattliche Körnchenkugeln zu nennen, die für den Eiter der Leberabscesse in gewissem Grade charakteristisch zu sein scheinen. Vielleicht muss deren Ursprung eher von verfetteten Leberzellen, denn aus Eiterzellen hergeleitet werden.

Auf die verschiedene Beschaffenheit des Abscessinhalts verschiedene Kategorien von Leberabscessen zu gründen, ist unmöglich.

Wenn schon das unbewaffnete Auge Untersehiede in der Zusammensetzung der Abscesswandungen zu erkennen vermag, so gelingt dies noch genauer der mikroskopischen Untersuchung. Wie oben können wir zweierlei Zustände der Membran unterscheiden.

Der erste entspricht im Wesentlichen einem cirrhotischen Processe, der oft tief in das Lebergewebe hineingreift und der Membran die feste Consistenz verleiht. Unsere Abbildung Fig. 7 Taf. IV stellt einen solchen Fall dar. Man hat hier drei Zonen zu unterscheiden. Der Höhle des Abscesses am nächsten liegt eine Schicht von Granulationsgewebe, die ganz oberflächlich in Zerfall gerathen und dort meist nur aus farblosen Schollen, einem stark färbbaren Kerndetritus mit geringer Beimischung von Fibrin gebildet ist. Die zweite Zone besteht aus ziemlich festem Bindegewebe, das hier und da Reste von Lebersubstanz, namentlich häufig fettinfiltrirte Leberzellenreihen, einschliesst. Die dritte Schicht bildet den Uebergang in das normale Gewebe. Die Mehrzahl der Leberzellen sind hier noch erhalten, aber mit Bindegewebe durchsetzt. Das geht an manchen Stellen so weit, dass die einzelnen Leberzellen in eine Masse jungen Bindegewebes eingebettet erscheinen. An anderen Stellen ist die fibröse Neubildung noch auf die Pfortaderzone beschränkt; der centrale Theil des Leberläppchens ist dann gewöhnlich dicht mit Blut erfüllt und viele seiner Parenchymzellen sind durch Druck atrophirt. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass, wo die Abscesswand diesen starren bindegewebigen Charakter trägt, von einem schnellen umfangreichen Fortschreiten des Krankheitsprocesses nicht mehr die Rede sein kann. Wir haben es hier schon mit einem Stadium der Rückbildung, der beginnenden Heilung zu thun. Dazu, dass letztere eine vollkommene wird, gehört nur noch, dass der Abscessinhalt entfernt wird. Wie es scheint, ist nur bei einigermassen grossen Dimensionen des Abscesses Kunsthülfe dazu im Stande.

Die zweite Art von Ausbildung der Abscesswand ist durch das Vorherrschen nekrosirender Processe charakterisirt. Auch hier ist es möglich (vgl. Fig. 6, Taf. IV) drei Zonen zu unterscheiden. Im Innern ist der Zerfall am meisten fortgeschritten. Man findet die Elemente, die auch den Inhalt des Abscesses ausmachen, nur noch locker zusammengehalten, theils durch Fibrinnetze, theils durch bindegewebige Reste. In der zweiten Zone übersieht man schon besser den Vorgang der Zerstörung. Ein deutlicher Unterschied besteht hier zwischen dem ursprünglichen Pfortaderbezirk und dem Centrum der Leberacini. In dem ersteren spielt die Exsudation von Fibrin und Emigration von Leukocyten eine erhebliche, übrigens wechselnde Rolle, in dem letzteren einfache Degeneration und Nekrose. Die Pfortaderzone erweist sich wohl wegen ihres verhältnissmässig grösseren Reichthums an bindegewebigen Elementen und der leichteren arteriellen Blutzufuhr halber widerstandsfähiger als die centrale Zone, die fast nur aus Drüsenzellen zusammengesetzt ist und dem Einfluss der venösen Stauung unterliegt. So sieht man demnach öfter noch in gänzlich losgelösten Gewebsfetzen Reste des Pfortaderbezirks, die der Färbung noch zugänglich sind, erhalten, während eine Differenzirung der Elemente der Leberacini nicht mehr gelingt. In der dritten Zone sieht man den Anfang des Processes: beginnende zellige Exsudation in dem Pfortaderbezirk, starke venöse Stauung mit Atrophie der Drüsenzellen im centralen Theil der Leberläppchen. — Wesentlich der zuletzt beschriebene Vorgang ist es, durch den die Vergrösserung der Leberabscesse erfolgt. Die Betheiligung exsudativer Processe haben wir in unseren Fällen nie vermisst, aber die weit ausgedehnte Nekrose dürfte kaum als einfache Folge der eitrig fibrinösen Entzündung aufgefasst werden können. Es muss vielmehr eine directe Wirkung deletärer Substanzen angenommen werden.

Wie schon bei Besprechung der groben anatomischen Verhältnisse der Leberabscesse hervorgehoben wurde, ist es ausgeschlossen, etwa zwei Arten von Leberabscessen genetisch zu unterscheiden, solche mit fibrinöser und solche mit nekrotischer Wandung. Sehr gewöhnlich finden wir beiderlei Zustände neben einander vor, der beste Beweis, dass hier nur zeitlich differente Stadien desselben Krankheitsprocesses vorliegen. Die ersten Autoren, denen wir eine genauere histologische Darstellung der trophischen Leberabscesse verdanken, Kelsch und Kiener, scheinen von unserer Schilderung erheblich abzuweichen, indem sie drei genetisch verschiedene Modi der Abscessbildung aufstellen, eine phlegmonöse oder diphtherische Varietät, eine fibröse und endlich eine nekrotische Abart. Bei genauerer Vergleichung ergiebt sich aber doch eine gewisse Uebereinstimmung. Bei ihrer ersten Varietät unterscheiden beide Forscher ebenfalls ein acutes

Stadium, das dem rapiden Fortschritt des Processes, und ein chronisches, das dem Stillstand desselben entspricht. Die „diphtherische" Zerstörung, die den acuten Vorgang charakterisirt, besteht in Anhäufung von Eiterkörperchen im Lebergewebe, deren Verschmelzung zu einer dem weissen Thrombus ähnlichen amorphen Masse und in Verwandlung der Leberzellen zu kernlosen Schollen. Anscheinend haben die Autoren ähnliche Bilder vor sich gehabt wie wir, nur hat wohl in ihrem Falle der Process geringere Ausdehnung gehabt, sich auf einzelne Leberläppchen beschränkt, denn sie sprechen von miliaren Herden, in denen der Zerfall vor sich gehen soll. Das chronische Stadium, das nach Kelsch und Kiener in grösseren Abscessen dem acuten zu folgen pflegt, entspricht etwa der Darstellung, die wir von der fibrösen Form der Abscessmembran gegeben haben. Was die Autoren selbst die fibröse Varietät des Leberabscesses nennen, dürfte sich im Wesentlichen auch auf diese letztere Form zurückführen lassen. Als Vereiterung der Leber mit Vorwiegen der Nekrose bezeichnen Kelsch und Kiener endlich eine Abart des Processes, die sie auf mächtiger Wucherung von Bakterien beruhen lassen. Es handelt sich um einen Modus des Zerfalls, der grössere Strecken ergreift und an dem exsudative Processe in geringerem Maasse betheiligt sind. Die Pfortaderzone unterliegt dieser Zerstörung später als der centrale Theil der Leberacini. Von der grösseren Ausdehnung des necrotisirenden Vorganges und dem Vorhandensein grosser Mengen von Bakterien abgesehen, finden wir zwischen der ersten von Kelch und Kiener beschriebenen Varietät des Leberabscesses und der dritten keinen durchgreifenden Unterschied. Die Aehnlichkeit der letzteren mit unserer acuten Form springt in die Augen.

Auch Kartulis hat eine histologische Schilderung der Leberabscesse gegeben. Bei den Eiterungen, die noch im Fortschreiten begriffen sind, unterscheidet der Autor drei Zonen. Die innerste, die Detrituszone, wird aus stark färbbaren Körnchen und Fibrin gebildet. Die nächste Schicht, die Zellenzone, ist vorwiegend aus jungen Zellen, die zwischen sich Reste von Lebergewebe einschliessen, zusammengesetzt. Die Begrenzungszone „... besteht aus zusammengedrückten Leberzellen und jungen Gefässen. Um dieselben häufen sich Leukocyten, junge Bindegewebszellen und junge Gallengänge. ... Merkwürdig ist in dieser Zone, deren Grenzen je nach der Intensität des Prozesses nicht näher zu bestimmen sind, eine spindelförmige Verwandelung der Zellenreihen. Offenbar geschieht dies durch entzündliche Processe, sowie auch durch den Druck, welcher von den erweiterten Gefässen, von den ausgewanderten Leukocyten und von dem ergossenen Blut auf dieselben ausgeübt wird. ...

„Dass die Leberzellenreihen, die spindelzellig sich verwandeln, endlich zu Bindegewebsfasern führen, halte ich für sehr wahrscheinlich. . . .“

Die Darstellung, die hier entworfen ist, erscheint uns, offen gestanden, wenig klar. Wir möchten glauben, dass Kartulis verschiedene Bilder, die an sich durchaus der Wirklichkeit entsprechen, zu einem einzigen unmöglichen combinirt hat. Wo die Leberzellen spindelförmig zusammengedrückt sind — ein Befund, der allerdings sehr häufig ist — da geschieht das wesentlich durch die pralle Anfüllung der alten Lebercapillaren, nicht durch junge Gefässe. Ganz davon verschieden ist der Process, der darin besteht, dass sich junges Bindegewebe und Gefässe zwischen den alten Leberzellen entwickeln — ein schon von uns erwähnter Vorgang, der einem Stadium der Heilung entspricht. Die Annahme einer Umwandlung jener epithelialen Spindelzellen in Bindegewebszellen erscheint uns unstatthaft, wir geben aber zu, dass Täuschungen hier naheliegen. Neben den eigentlichen Leberabscessen erwähnt Kartulis Herde, deren Inhalt nicht aus Eiterzellen bestehe, sondern aus nekrotischem Gewebe, und die nach ihm eine andere Aetiologie haben sollen als die Abscesse. Wir haben nichts Aehnliches gesehen. Dass der Abscessinhalt meistentheils sehr wenig Eiterzellen enthält, wurde oben schon betont, dass aber die kleinen „Abscesse“ oft auch nicht einen irgendwie bedeutenden Hohlraum haben, sondern für das unbewaffnete Auge nur wesentlich aus nekrotischen Geweben zu bestehen scheinen, ergiebt unsere Schilderung der XXVII. Autopsie. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt aber dennoch die gleichen Verhältnisse wie bei den grossen Abscessen mit nekrotischen Wänden und ebenfalls die gleichen ätiologischen Grundlagen.

Die neueste histologische Beschreibung der (dysenterischen) Leberabscesse ist von Councilman und Lafleur geliefert. Die Autoren verfügten offenbar über ein schönes Material (sechs Autopsieen), das sie recht genau studirt zu haben scheinen. Trotzdem können wir nicht in allen Punkten mit ihnen übereinstimmen. Ihrer Zusammensetzung nach unterscheiden sie erstens kleine sehr acut entstandene Abscesse mit nekrotischer Wandung, zweitens grössere mit theils fibröser, theils nekrotischer Membran und drittens solche mit rein bindegewebiger Begrenzung. Die Schilderung der letzteren entspricht der unserigen, die Darstellung aber, die die amerikanischen Forscher von dem nekrotisirenden Process gaben, auf dem der Zerfall des Leberparenchyms beruht, weicht insofern von der unserigen ab, als sie exsudativen Processen keine irgend wie erhebliche Rolle dabei zuertheilen wollen. Und doch haben sie selbst in einem ihrer Fälle (XV.), in dem es sich um multiple Abscesse allerjüngsten Ursprungs handelte, eine sehr starke Betheiligung zelliger Exsudation constatiren können. Auch Councilman und Lafleur sprechen

von nekrotischen Vorgängen, die unabhängig von den Abscessen in der Leber verlaufen. Es scheinen damit aber andere Dinge gemeint zu sein, als von Kartulis, nämlich submiliare Herde, die nicht bloss an der Oberfläche, sondern über die ganze Leber vertheilt sein können. Die Veränderung, die nur mit dem Mikroskop zu erkennen ist, besteht in einer Nekrose der Leberzellen in der Mitte der Leberacini, die begleitet ist von einer bedeutenden Ansammlung von Leukocyten an der betreffenden Stelle.

Diese Erfahrungen der amerikanischen Forscher beschränken sich auf die Abscesse, die dysenterischen Ursprungs sind.

3. Die ätiologische Forschung hat für die Leberabscesse heisser Klimen schon lange die bemerkenswerthe Thatsache ergeben, dass ein bedeutender Theil derselben mit der Dysenterie in einem gewissen Zusammenhange steht. Meist werden diese Abscesse als Folgekrankheit des dysenterischen Processes aufgefasst, von einigen Autoren wurde aber auch das umgekehrte Verhältniss aufgestellt. Die Zusammengehörigkeit der beiden Erkrankungen ist durch die Entdeckung R. Koch's, der das Vorkommen von Amöben in beiden Affectionen constatirte, und besonders durch die ausführlichen Untersuchungen Kartulis' gestützt. Letzterer Forscher stellte auf Grund einer ausgedehnten eigenen Erfahrung über Leberabscesse den Satz auf, dass diejenigen Abscesse, die sich im Anschluss an eine Dysenterie entwickeln, den Befund von Amöben im Eiter bezw. in der Abscesswand darböten, die übrigen hingegen nicht. Der positive Theil dieses Satzes wurde durch eine Anzahl von Autoren für einzelne Fälle, von Councilman und Lafleur für eine grössere Reihe von Fällen bestätigt. Wir waren in der Lage, 15 Fälle von egyptischem Leberabscess einer genauen Prüfung zu unterziehen. Unser Ergebniss stimmt mit demjenigen Kartulis' überein: sechs Fälle, die in Beziehung zur Dysenterie standen, ergaben die Betheiligung von Amöben, die übrigen neun Fälle nicht. In zwei von diesen letzteren war freilich die Möglichkeit nicht mit Sicherheit auszuschliessen, dass doch der Lebererkrankung ein dysenterischer Process vorhergegangen oder nachgefolgt wäre. In Nr. 7 der nachstehenden Tabelle II fanden sich nämlich bei der Autopsie im Dickdarm, wenn auch geringfügige, Residuen einer ulcerösen Affection, die, nach der Krankengeschichte zu schliessen, vielleicht eine echte dysenterische, durch Amöben verursachte gewesen ist. In Nr. 8 der Tabelle konnte zwar die klinische Diagnose nicht auf Dysenterie, sondern nur auf einfache Diarrhöe gestellt werden; es fanden sich jedoch auffallender Weise im flüssigen Stuhle einige Amöben. Der Fall gelangte nicht zur Section. Es kann hier die Entscheidung nicht getroffen werden, ob es

Tabelle II. **Uebersicht über die**

Lfd. Nr.	Herkunft des Abscesses	Zahl der Abscesse	Complicirende Darmaffection	Herkunft untersuc Eiter
1	VII. Abscess aus dem griechischen Hospital. (XVII. Autopsie.)	Ein grosser und ein kleiner Abscess	Im Fortschreiten befindliche dysenterische Darmgeschwüre mit Amöben.	Punctio Autops 10 Std. p
2	III. Abscess aus dem deutschen Hospital. (III. Autopsie.)	desgl.	In Heilung befindliche dysenterische Geschwüre ohne Amöben.	Punctio Autops $1^1/_2$ Std. p
3	IV. Abscess aus dem griechischen Hospital. (XXVII. Autopsie.)	Zahlreiche Abscesse.	In Heilung befindliche dysenterische Geschwüre u. Narben ohne Amöben. Letztere während des Lebens in den Fäces gefunden.	Operation gr. Absce Autops $1^1/_2$ Std. p
4	VIII. Abscess aus dem griechischen Hospital. (XXVIII. Autopsie.)	Ein Leberabscess mit einem Lungenabscess communicirend.	Narben im Dickdarm, ohne Amöben. Klinisch ist Dysenterie nicht sicher constatirt, wohl aber Diarrhöe.	Autops 2 Std. p
	I. Abscess aus dem griechischen Hospital.	Ein Leberlungenabscess	Dysenterie war vorhergegangen; Recidiv klinisch beobachtet, aber ohne Amöben.	Punctio Operati
6	I. Abscess aus dem deutschen Hospital.	Ein Leberabscess	Dysenterie vorhergegangen.	Operati Fistel n 19 Tag
7	V. Abscess aus dem griechischen Hospital. (XIX. Autopsie.)	Ein Abscess.	Symptome von Dysenterie vorhergegangen. Im Stuhl während des Lebens zahlreiche Trichomonaden. Bei der Autopsie: Im Coecum zwei fast verheilte Geschwüre.	Punctio Operati Autops 12 Std. p
8	VI. Abscess aus dem griechischen Hospital.	desgl.	Diarrhöe ist nach dem Beginn der Lebererkrankung eingetreten. Kein Blut, aber Amöben u. Trichomonad.	Punctio Operati
9	II. Abscess aus dem griechischen Hospital.	desgl.	Dysenterische Symptome fehlen, sind auch nicht vorhergegangen.	Punctio

rabscessen gemachten Befunde.

nd Amöben orhanden?	Ergebniss des bakteriologischen Culturverfahrens aus dem Leberabscess	Ergebniss des Culturverfahrens aus den übrigen Organen
ine Amöben.	—	—
z. Th. beweg- Amöben in dem ssen Abscess.	Platten aus dem grossen Abscess steril, aus dem kleineren wachsen 100 Colonieen eines typhusähnlichen Bacillus.	Herzblut: 50 Colon. eines feinen, nicht weiter cultivirbaren Bacill. Pfortader u. intactes Leberparenchym: ∞ Col. desselben Bacillus. Darmwand: 800 T.-A. Darminhalt: Streptokokken und T.-A.
ich viel, z. Th. gliche Amöben. —	Agarplatten steril, in Bouillon und Heuinfus lange Streptokokken. Aus dem grossen Abscess 2 T.-A., eine Streptokokken-Colonie. Aus dem kleinen (nach 24 Std.) neben anderen Bakterien eine Streptothrix.	— Herzblut: viele Col. des Bacillus clavatus. Milz: 0. Niere: einige Col. des Bac. clavatus. Oberfläche der Dickdarmschleimhaut: Streptokokken, Bac. clavatus und T.-A.
ge, bewegliche Amöben.	Agarplatten steril.	
llen Abscessen en, häufig beweg- meist sparsam.	1. kleiner Abscess: ∞ Staplyl. pyog. aureus. 2. kleiner Abscess: ∞ heubacillenähnliche Bakterien, ebenso aus dem Inhalt der Pfortader.	Herzblut: 0.
bewegl. Amöben n Lebereiter.	Abscesswand: 2 Streptokokken. Abscessinhalt: 30 Staph. pyog. albus.	Pfortader: 6 Col. des Staphyloc. pyogenes aureus. Leber: 30 Col. eines langsam verflüssigend. Bac. Milz: wie aus der Leber, ausserdem Streptokokken.
ine Amöben. bewegl. Amöbe.	Agarplatten steril. —	— —
enige, z. Th. gliche Amöben. ende Amöben!	Streptokokken-Colonieen. —	— —
ine Amöben. desgl. —	∞ Bac. pyocyaneus. 20 Colonieen des Bac. pyocyaneus. 300 Colonieen des Bac. pyocyaneus und T.-A. a. d. Wand des Abscesses.	Pfortaderblut: 6 Colon. des Bac. clavatus. Peritoneum, Niere, Milz: ca. 50 Col. des Bac. clavatus.
ine Amöben. desgl.	Agarplatten steril. „ „	—
ine Amöben.	∞ Colonieen des Bac. pyocyaneus.	—

Tabelle

Lfd. Nr.	Herkunft des Abscesses	Zahl der Abscesse	Complicirende Darmaffection	Herkunft untersuch Eiters
10	III. Abscess aus dem griechischen Hospital.	Ein Abscess	Dysenterie ist nicht vorhergegangen.	Operati
11	Abscess aus dem jüdischen Hospital.	desgl.	desgl.	Punctio
12	Abscess aus dem europäischen Hospital.	desgl.	desgl.	Operati
13	Abscess des Dr. Colloridi.	desgl.	desgl.	Punctio Operati
14	Abscess des Dr. Zancarol	desgl.	desgl.	Operati
15	II. Abscess aus dem deutschen Hospital.	Wahrscheinlich in d. Leber entstandener, i. Bindegewebe der Lende fortgeleiteter Abscess	Ob Dysenterie vorhergegangen, ist nicht festzustellen.	Operati

sich um atypische Ruhr oder um einen anders gearteten Process mit zufälligem Amöbenbefund gehandelt hat. Dass auch in Egypten Amöben nicht ausschliesslich bei der Dysenterie gefunden werden, wurde schon im zweiten Capitel erwähnt. Es braucht kaum bemerkt zu werden, dass in diesen beiden zweifelhaften Fällen im Inhalt der Leberabscesse sehr sorgfältig nach Amöben gefahndet wurde, ohne Erfolg. In den sechs positiven Fällen gelang der Nachweis der Amöben stets im Eiter selbst, jedoch, wie die Tabelle II lehrt, nicht bei jeder Probeentnahme; auch war die Zahl der gefundenen Parasiten eine sehr wechselnde. Immerhin scheint uns die genaue und wiederholte Untersuchung des Abscessinhalts sicherer ein positives Resultat zu verbürgen, als die Durchmusterung von Schnitten der Abscesswand. Letztere hat uns im Stich gelassen, wenn die Amöben sogar ziemlich reichlich im Eiter vorhanden waren. Kartulis ist freilich zu dem entgegengesetzten Ergebniss gelangt.

Das Aussehen und die Grösse der Amöben des Lebereiters ist dieselbe wie in den Darmentleerungen.

Wenn die jetzt ziemlich sichergestellte Thatsache, dass nur in den Leberabscessen, die mit Dysenterie im Zusammenhang stehen, Amöben sich finden, anscheinend geeignet ist, die Aetiologie dieser Affectionen aufzuklären, so ergiebt doch die weitere Forschung eine grössere Complication

setzung.)

nd Amöben vorhanden?	Ergebniss des bakteriologischen Culturverfahrens aus dem Leberabscess	Ergebniss des Culturverfahrens aus den übrigen Organen
ine Amöben.	Zahlreiche Col. des Bac. pyocyaneus, dazwischen ein anderer grosser Bac.	—
desgl.	200 Colonieen T.-A.	—
desgl.	Zufällige Verunreinigungen.	—
desgl.	Wenige Streptokokken.	—
desgl.	„ „	—
desgl.	Agar bleibt steril.	—
desgl.	∞ Staphylococcus pyog. aureus.	—

des Problems. Schon Kartulis hat, auf Koch's nebenher gemachte Beobachtungen fussend, die von ihm studirten Abscesse auch einer bakteriologischen Bearbeitung unterworfen. In 13 Fällen von dysenterischem Leberabscess wurden von ihm durch das Culturverfahren gefunden:

Staphylococcus pyog. aureus . . . 2mal,
„ „ albus 1mal,
Bacillus pyog. foetidus 1mal,
Proteus vulgaris (?) 1mal,
Keine Bakterien . . . . . 8mal.

In 10 Fällen von idiopathischem Leberabscess fand derselbe Autor:

Staphylococcus pyog. aureus . . . 4mal,
„ „ albus 1mal,
Keine Bakterien . . . . . 5mal.

Councilman und Lafleur untersuchten nur zwei von ihren sechs Fällen von (dysenterischem) Leberabscess mit Hülfe des Culturverfahrens und fanden den einen steril, in dem anderen den „Colonbacillus".

Die Resultate unserer eigenen Studien sind in Tabelle II angegeben. Vor allem springt den früheren Untersuchungen gegenüber die Mannigfaltigkeit und die Reichlichkeit der Ausbeute an cultivirbaren Mikroorganismen hervor. Völlig negative Ergebnisse hatten wir bei den sechs

pysenterischen Leberabscessen nur einmal, bei den neun idiopathischen nur dreimal. Die grössere Zahl positiver Befunde erklärt sich zum wesentlichen Theil wohl aus unserer Methode: wir legten stets Platten in Glycerinagar und zwar von einer möglichst grossen Portion des Eiters — von einem bis mehreren Tropfen — an. Der Abscessinhalt wurde selbstverständlich — mit nur einer Ausnahme (Nr. 12 der Tabelle) — von uns selbst mit allen Cautelen bei der Probepunction, Operation oder Autopsie gesammelt. Die letztere konnte in drei Fällen schon innerhalb zwei Stunden, in den beiden anderen innerhalb zehn bis zwölf Stunden nach dem Tode des Kranken erfolgen.

Neu ist der Befund von Streptokokken im Lebereiter, den wir im Ganzen viermal machten, dreimal bei dysenterischen und einmal bei idiopathischem Abscess. Stets fanden sich nur vereinzelte Colonieen auf den Platten.

Ebenfalls bisher noch nicht isolirt war der Bacillus pyocyaneus, der von uns in drei Fällen idiopathischen Abscesses und zwar in grossen Mengen constatirt wurden. Typhusähnliche Bakterien, die von Kartulis überhaupt nicht, dagegen von Councilman und Lafleur als „Colonbacillen" erwähnt werden, waren viermal in geringerer Zahl in beiden Arten des Abscesses vertreten.[1]

Staphylokokken, denen man nach Kartulis die Hauptrolle zuschreiben sollte, konnten von uns nur in drei Fällen gezüchtet werden, und zwar in zwei dysenterischen Abscessen neben anderen Bakterien, in einem wahrscheinlich aus der Leber fortgeleiteten, anscheinend idiopathischen Eiterherd in Reincultur. Ganz vereinzelt ist der Befund eines sporenbildenden, heubacillusähnlichen Bakteriums, den wir bei der XXVII. Autopsie machten. Aus dem mit Blut gefüllten Eiter der Pfortader, sowie aus einem isolirten Abscess des Leberparenchyms wuchsen ausschliesslich zahllosse Colonieen dieses Bacillus. Von einer nach dem Tode erfolgten Einwanderung desselben in die Organe kann nicht die Rede sein, da die Leiche ganz frisch secirt wurde.

Es fragt sich, welche Bedeutung wir den Ergebnissen des bakteriologischen Culturverfahrens für die ätiologische Beurtheilung der Leberabscesse zuzuschreiben haben. In der grossen Mehrzahl der Fälle wurden Bakterien im Eiter constatirt. Specifisch für eine der beiden Arten der Lebervereiterung, die dysenterische und idiopathische Form, scheint keiner der von uns oder anderen Autoren gefundenen Bakterien zu sein. Zuzugeben ist nach den Resultaten des Thierexperimentes, dass dieselben alle

[1] Ganz neuerdings hat Pansini (Alcuni casi di ascessi del fegato, *Riforma medica*, 1893, Nr. 95 bis 99) in 3 Fällen von dysenterischem Leberabscess, von denen einer aus Egypten stammte, typhusähnliche Bakterien gefunden.

als in gewissem Sinne pathogen betrachtet werden müssen, auch der letzterwähnte dem Heubacillus verwandte Mikroorganismus hatte bei Kaninchen einen pyogenen Effect. Für den Bacillus pyocyaneus, sowie für typhusähnliche Bakterien haben wir und andere Autoren das Vorhandensein eines eitererzeugenden Vermögens beobachtet. Streptokokken und Staphylokokken endlich sind die allbekannten Eiterungserreger. Daraus folgt freilich noch nicht mit Nothwendigkeit, dass die Leberabscesse allein durch die in ihnen gefundenen Bakterien hervorgerufen werden. Die grosse Mannigfaltigkeit der letzteren gegenüber dem relativ gleichmässigen Befunde, den andere Eiterungen bieten, macht im Gegentheil die Betheiligung anderer wesentlicher Momente bei der Entstehung der Leberabscesse höchst wahrscheinlich. Für die mit der Dysenterie in Zusammenhang stehenden Lebereiterungen liegt es am nächsten, in den Amöben, die ja hier nie fehlen, dieses nöthige Element zu sehen. Wir sind nicht der Ansicht Kartulis', dass diese Parasiten nur dadurch für die Entstehung der Leberabscesse Bedeutung gewinnen, dass sie den Transport der Eiterung erzeugenden Bakterien in die Leber vermitteln, sondern glauben, wie bei den Ulcerationender Darmwand, an eine directe Mitwirkung der Amöben an dem Zerstörungsprocess. Andererseits fühlen wir uns, so wie die Dinge stehen, nicht berechtigt, mit Councilman und Lafleur die Existenz der Bakterien im Leberabscess — und im Darm — als reine Complication oder gar als nebensächlich zu betrachten. Erstens ist der Bakterienbefund doch zu constant, um nur von einer zufälligen Complication zu sprechen. Zweitens verstehen wir nicht, wie man das Vorhandensein von pathogenen Bakterien im lebenden Gewebe in unserem Falle erklären wollte. Die beständige Resorption von Geschwürsflächen aus kann nicht in Frage kommen, da entweder solche fehlen oder in den übrigen Organen durchaus andere Mikroorganismen constatirt werden als im Lebereiter. Neuerdings hat man gern von nachträglicher Einwanderung von Bakterien in ältere Krankheitsherde gesprochen und speciell für die Verhältnisse des Leberabscesses eine Beobachtung von Veillon und Yayle verwerthet. Diese Autoren berichten nämlich von einem Leberabscess, den sie ursprünglich steril, später aber durch eine Reincultur des „Bacterium coli" inficirt gefunden haben. Die Möglichkeit, dass eine nachträgliche Infection einer sterilen Flüssigkeit, wie sie durch unreine Punctionsinstrumente zum Beispiel vielfach beobachtet ist, stattfinden kann, soll nicht geleugnet werden. Der Fall von Veillon und Yayle ist aber durchaus nicht beweiskräftig, wenn man sich die örtlich sehr wechselnden Verhältnisse in einem grösseren Leberabscess vergegenwärtigt. Der Eiter, der durch eine Probepunction entleert wird, kann aus einer Gegend des Abscesses stammen, in der eine Bakterienwucherung nicht mehr existirt,

später kann derselbe Eiter aber durch eine Confluenz mit frischeren Herden von Neuem inficirt werden.

Bei den idiopathischen Leberabscessen fehlt uns ein greifbares Element, dem wir neben den Bakterien ätiologische Bedeutung beimessen könnten. Hier bleibt nichts übrig, als auf die älteren Erfahrungen, die über die Entstehung tropischer Leberabscesse gemacht sind, zurückzugreifen. Die Disposition zu Lebererkrankungen verschiedener Art, von einfacher Congestion bis zur Eiterung, ist in den Tropen ausserordentlich erhöht. Excesse der Diät, besonders im Alkoholgenuss, vermehren diese Anlage noch erheblich. Diese individuelle Disposition ersetzt vielleicht die Wirkung der Amöben, die bei den dysenterisch afficirten Personen wesentlich in Frage kommen. Durch welche Pforten die Bakterien in die Leber eindringen, ist noch gänzlich unklar. Die Bemerkung von Kartulis, dass manchmal nachweisbare Läsionen der Magendarmschleimhaut bestehen, gilt eben nur für bestimmte Fälle. Weitere Forschungen, die besonders die Aetiologie der einfachen, nicht eitrigen, Leberentzündung zum Gegenstand haben müssten, könnten dieses Dunkel aufklären.

Es wäre natürlich von grösstem Interesse gewesen, die Amöben, die wir durch das Mikroskop, und die Bakterien, die wir durch das Culturverfahren im Eiter nachweisen konnten, im erkrankten Gewebe selbst wiederzufinden, um daraus vielleicht nähere Anhaltspunkte für die Beurtheilung ihrer Wirksamkeit zu gewinnen. Die Existenz von Amöben und Bakterien in der Abscesswand ist von Koch, Kartulis, Councilman und Lafleur, die der letzteren allein von Kiener und Kelsch, wenigstens für einen Theil ihrer Fälle, behauptet worden. Wir selbst haben Amöben nur höchst vereinzelt in den nekrotischen Partieen eines Leberabscesses, Bakterien niemals angetroffen. Worauf dieses negative Ergebniss zurückzuführen ist, ist nicht recht klar. Die Methode der Untersuchung war bei den Leberabscessen dieselbe, die uns bei den Schnitten der Darmgeschwüre so ausgezeichnete Dienste geleistet hatte. Von jedem Abscess wurden selbstverständlich verschiedene Theile der Membran zur mikroskopischen Analyse verwendet. Schliesslich war der Conservirungszustand der Leber bei der Autopsie, wie schon oben bemerkt, durchweg ein guter. Es bleibt uns also gegenüber den hinreichend sicher begründeten Angaben der oben erwähnten Autoren nur der Ausweg, anzunehmen, dass wir zufällig Stücke der Abscesswand zur Untersuchung ausgewählt haben, in denen die Action der Parasiten schon beendet gewesen ist.

4. Von den Leberabscessen leiten sich die in den Tropen häufig mit ihnen vergesellschafteten Lungenabscesse dadurch ab, dass der Prozess continuirlich auf die Brusthöhle übergreift. Anfangsstadien dieses

Vorganges haben wir wohl in der XVII. Autopsie zu verzeichnen. Es bestand hier eine fibrinöse Pleuritis und Mediastinctis. Zum wirklichen Lungenabscess kam es in Nr. 4 und 5 der Tabelle. In beiden Fällen wurde uns aber ein Studium der örtlichen Veränderungen nicht ermöglicht. Deswegen ist in dieser Beziehung auf die Schilderung von Councilman und Lafleur zu verweisen.

Sehr interessant und so weit wir sehen in der Litteratur bisher nicht beschrieben ist der Befund einer Milzvereiterung im Gefolge einer Leberabscedirung. Bei der XXVII. Autopsie war die Leber bis in den Hauptstamm der Pfortader hinein vereitert. Zu gleicher Zeit ergaben Durchschnitte der Milz kleine Eiterherde, die den Oeffnungen der grösseren Venen entsprachen. Der Nachweis von Amöben in denselben gelang uns nicht. Die nächstliegende Erklärung für diese Milzaffection möchten wir in einer rückwärts schreitenden Infection der Milzvenen von dem Pfortaderstamm aus suchen.

Im Abscess Nr. 15 war ursprünglich wohl ein Leberabscess vorhanden gewesen, dann in die Lendengegend durchgebrochen und schliesslich auf dem Rücken zur Eröffnung gekommen.

Den Durchbruch eines Leberabscesses in das Peritoneum haben wir selbst nicht Gelegenheit gehabt zu beobachten.

VIII. Versuche, die Amöben zu züchten.

Unzweifelhaft würde es für die Entscheidung der Frage, welche Bedeutung die Amöben bei der Entstehung der Processe, bei denen sie gefunden werden, haben, vom allergrössten Interesse sein, diese Parasiten zu züchten, und zwar wenn möglich in reiner Cultur zu züchten. Den Zoologen sind Culturen von anderen Protozoen schon vielfach gelungen. Aber auch für unsere Amöben bestehen einige Angaben in der Litteratur, nach denen ihre Züchtung mit Erfolg versucht worden wäre. Cunningham hat schon im Jahre 1881 eine ausführliche Entwickelungsgeschichte der von ihm häufig im Darm gefundenen Schmarotzer gegeben. Er stützte sich wesentlich auf die Ergebnisse von Experimenten, in denen er amöbenhaltiges Material auf sterilisirten Kuh- und Pferdedünger übertragen hatte. Da der indische Forscher niemals über ein reines Ausgangsmaterial verfügte, sind seine Versuche an sich schon nicht beweiskräftig, sie verlieren um so mehr an Bedeutung durch die Controlversuche von Grassi, die sämmtlich negativ ausgefallen sind. Zehn Jahre später berichtete Kartulis über gelungene Versuche, die Amöben der

Dysenterie zu züchten. Nach seiner Angabe wüchsen die Parasiten schon in gewöhnlicher verdünnter Bouillon, bedeutend besser aber in Strohabkochungen, namentlich wenn man die Culturgefässe unbedeckt liesse. Die jüngsten Stadien der neuen Generation würden durch Thierchen repräsentirt, die „. . . viel kleiner sind als die geimpften Amöben, sich sehr lebhaft in Schwärmerform bewegen, aber keine Pseudopodien ausstossen. Geisseln fehlen, jedoch sind Kern und Vacuolen . . . sehr deutlich. Mitunter findet man in diesen Culturen auch einige Amöben, die nach Form und Grösse den eingesäten Thieren ähnlich sind. Sehr oft sieht man auch kleine Gebilde, rund, homogen, glänzend, die rasch und lebhaft tanzende Bewegungen ausführen, durch Anilinfarben sich intensiv färben, und welche ich mir als freie Kerne zu erklären erlaube. Allmählich findet man dann in den nachfolgenden Tagen die Schwärmer zu grossen Amöben herangewachsen. Die Thierchen führen alsdann Bewegungen durch Ausstossung von Pseudopodien aus. Gegen den vierten bis fünften Tag sieht man zwischen den lebhafteren Amöben Formen, die viel kleiner sind, ungefähr in der Grösse eines weissen Blutkörperchens. Es sind das runde, ruhende Körper mit einer freien Contour, kleinem Kern und feinem Protoplasma. Die Gebilde werden allmählich kleiner, es bilden sich zwei Contouren, die gelblich aussehen, mit dunklerem Protoplasma; ihre Grösse schwankt zwischen 5 bis 7 μ. Da aus diesen Gebilden Amöben zur Entwickelung kommen, unterliegt es keinem Zweifel, dass es sich hier um Sporen handelt.“

Als eine unserer vornehmsten Aufgaben haben wir es betrachtet, diese Züchtungsversuche nachzuprüfen. Wir wollen nicht leugnen, dass die Angaben von Kartulis von Anfang an einigen Zweifel in uns erweckt hatten. Vor Allem waren dieselben, soweit sie die Entwickelungsgeschichte der Amöben betrafen, mit den bekannten Erfahrungen über den Formenkreis, den die Parasiten im Darminhalt durchlaufen, nicht recht in Uebereinstimmung zu bringen. „Schwärmer“ und „Sporen“ kommen bei den Amöben des Darmes nicht vor. Zweitens schien die Entwickelung in den künstlichen Nährböden nach Kartulis nicht einmal eine regelmässige zu sein, indem z. B. das Schwärmstadium öfter vermisst wurde. Drittens war die Methode Kartulis' durchaus nicht einwandfrei. Offene Culturgefässe sind von vornherein schon verdächtig. Trotzdem haben wir eine grosse Zahl von Culturversuchen ganz nach der Vorschrift des Autors unternommen, d. h. ein Infus von 20 bis 30 grm Stroh auf 2 Liter Wasser hergestellt, dasselbe sterilisirt, Erlenmeyer'sche Kolben von 100 bis 200 ccm Inhalt damit gefüllt, mit amöbenhaltigem Material aus dysenterischen Fäces oder Leberabscessen in wechselnder Menge beschickt und dann die Culturgefässe unbedeckt bei 37° C. stehen lassen. Proben, die

von Tag zu Tag entnommen wurden, ergaben ein rapides Verschwinden der eingeimpften Amöben, nie auch nur die geringste Spur einer neuen Amöbenvegetation oder das Auftreten der von Kartulis beschriebenen, in den Fäces nicht vorkommenden Formen.

Da das Offenhalten der zur Züchtung dienenden Gläser nur den Zweck haben konnte, dem Sauerstoff der Luft möglichst reichlich Zutritt zu gönnen und andererseits durch das Hineingelangen von Protozoenkeimen von aussen her dazu geeignet erschien, Fehler zu veranlassen, beschickten wir zur Controle stets noch bauchige Gefässe, die nur am Boden mit einer dünnen Schicht Culturflüssigkeit bedeckt und mit Wattestopfen lose verschlossen waren. Das Resultat wurde dadurch kein günstigeres.

Ebenso wenig erzielten wir durch Variation des Nährbodens: durch grössere Concentration, bezw. stärkere Verdünnung des Strohinfuses, durch Wahl verschiedener Sorten von Stroh zur Herstellung der Infuse, durch Aenderungen der Reaction, durch Hinzufügen von Bouillon oder Serum zu der Strohabkochung. Statt des letzteren wählten wir ferner Infuse von Pferde- und Kuhmist, deren Zusammensetzung in ähnlicher Weise modificirt wurde. Oder wir liessen diese Aufgüsse weg und nahmen einfach Nilwasser, das wir allein benutzten oder dem wir in verschiedenen Concentrationen Nährstoffe, wie Bouillon, Serum vom Rinde, Ascites- und Hydrocelenflüssigkeit und rothes Blut vom Menschen, zusetzten.

Das Ergebniss blieb in jedem Falle wesentlich dasselbe: die eingesäten Amöben verschwanden aus den Culturflüssigkeiten, ohne dass sich neue Generationen entwickelten. Einige Male gelang es uns, in den Culturgefässen eine Vegetation von Flagellaten zu erzielen, wie sie in den Stühlen vorzukommen pflegen, ein Fingerzeig für etwaige spätere Versuche, diese ebenfalls zu den Protozoen gehörenden Parasiten zu cultiviren. Direct unter dem Mikroskop konnte man die schnelle Degeneration der Amöben constatiren, wenn man die Züchtungsversuche im hängenden Tropfen oder im Capillarröhrchen statt in grösseren Gefässen bewerkstelligte. Schon nach 24 Stunden war meist jede Spur der Parasiten verschwunden. Der Einwand, dass unser Impfmaterial nicht günstig gewesen sei, ist nicht stichhaltig, denn wir verwandten stets frische Stühle, die Amöben in reichlicher Menge enthielten, nahmen dieselben von verschiedenen Fällen und beschränkten uns nicht nur etwa auf bewegliche Stadien, sondern wählten absichtlich auch andere Formen. Das Glück begünstigte uns insofern, als wir theilweise Eiter aus Leberabscessen verwenden konnten, der Amöben ohne Bei-

mischung von Bakterien enthielt. Stets blieb der Erfolg der Züchtung aus.

Nach diesen vergeblichen Versuchen, deren Zahl sich auf über 100 belief, mussten wir uns fragen, worin denn die wahrscheinliche Fehlerquelle in den Kartulis'schen Experimenten bestanden haben mochte. Die Antwort darauf gab eine Versuchsreihe, die wir ursprünglich in anderer Absicht unternommen hatten. Um den Amöben ein Substrat mit grösserer Oberfläche und reichlicherem Sauerstoffgehalt zu bieten, filtrirten wir das in gewöhnlicher Weise hergestellte Strohinfus nicht, sondern sterilisirten es nur und beschickten damit den Boden von Erlenmeyer'schen Kolben. Diese und Controlgefässe, die nicht sterilisirt worden waren, wurden mit amöbenhaltigen Fäces geimpft. In der ersteren trat wie gewöhnlich keine Amöbenentwickelung ein, in den letzteren dagegen reproducirte sich ein Bild, das dem von Kartulis entworfenen ausserordentlich ähnlich war. Am zweiten Tage nach der Einsaat schon gelang es zwar nicht mehr, die grossen Amöben des dysenterischen Stuhles in dem Strohaufguss zu entdecken, wohl aber kleinere, nur etwa 10 bis 15 μ grosse, echte Amöben, die sich in genau derselben Weise mit stumpfen hyalinen Pseudopodien vorwärts bewegten, deren Leib aber regelmässig fein granulirt war, und deren stets deutlich sichtbarer Kern ein relativ kleines homogenes Körperchen darstellte, das in der Mitte eines von Körnchen freien Hofes zu liegen schien. Andere Inhaltsmassen waren seltener zu constatiren und bestanden dann aus grosskörnigem Nährmaterial, das aus dem Infuse aufgenommen war. Am dritten Tage waren diese Amöben reichlicher vorhanden und theilweise grösser, bis zu 25 μ im mittleren Durchmesser. Die grössten blieben immer noch bedeutend hinter den durchschnittlichen Dimensionen von Dysenterieamöben zurück. Neben denselben fanden sich jetzt aber noch eigenthümliche Körper, die den „Sporen" Kartulis' zu entsprechen schienen, besser aber als encystirte Amöben aufzufassen waren. Sie besassen eine wie der Durchmesser der Amöben wechselnde Grösse, eine doppeltcontourirte glatte, gelblich braune Membran und einen körnigen Inhalt, in dem wieder, aber etwas schwerer, der übliche Kern zu entdecken war. Oefter fand sich an der Stelle des letzteren und seines Hofes nur eine zartcontourirte Blase. Bei der Färbung, die mit basischen Anilinfarben unmittelbar unter dem Deckglas vorgenommen werden konnte, erwies sich der Kern der freien Amöbe leicht färbbar, er tingirte sich intensiv und gleichmässig, der bläschenförmige Innenkörper der Cysten wurde als zarter gefärbter Ring sichtbar. Es geht wahrscheinlich bei dem Vorgang der Einkapselung eine Umwandlung der Kernstructur vor sich; möglicher Weise ist das homogene färbbare Korn sammt Hof in der beweglichen Amöbe als Aequivalent des Nucleus anzusehen, das erstere allein würde

also dem Nucleolus entsprechen. An dieser Stelle können wir auf diese interessanten Verhältnisse nicht weiter eingehen.

Zahlreiche Wiederholungen des angeführten Experimentes ergaben, dass sich stets und mit Leichtigkeit die beschriebenen Amöben aus dem Stroh züchten lassen. Man braucht nur zerkleinertes Stroh mit Wasser zu übergiessen und in den Brütofen zu stellen, in einigen Tagen finden sich in mehr oder weniger reichlicher Menge die Amöben und deren Cysten. Wie wir kaum noch zu sagen brauchen, ist die Impfung des Infuses mit amöbenhaltigem, dysenterischem Material durchaus überflüssig, die herangezüchteten Amöben stammen eben nicht von den Parasiten des menschlichen Darmes, sondern ihre Keime haften am Stroh selbst. Die Weiterzüchtung der Strohamöben gelingt ziemlich leicht, fast in allen den oben zur Cultur von Dysenterieamöben versuchten sterilen Flüssigkeiten, also den Aufgüssen von Stroh, Kuh- und Pferdemist, verdünnter Bouillon u. s. w. Die Abkochungen von Fäkalien erwiesen sich uns am geeignetsten. Ihre Entwickelungsgeschichte ist stets dieselbe. Unter dem Mikroskop lückenlos beobachten kann man sie, wenn man einen hängenden Tropfen einer jener Nährmedien mit wenigen Amöbencysten impft. Nach 24 Stunden finden sich statt jener fast nur viel zahlreichere kleine Amöben, es erfolgt also nicht nur eine Auskeimung der Cysten, sondern auch eine rege Fortpflanzung durch Theilung, und zwar handelt es sich nicht um Sporenbildung, um Zweitheilung, von der man oft genug Stadien zu Gesicht bekommt. Ein genaueres Studium derselben, namentlich in Bezug auf das Verhalten des Kerns, wäre wünschenswerth. Nach einigen weiteren Tagen kapseln sich die beweglichen Amöben wieder ein und man hat schliesslich im hängenden Tropfen ein Multiplum der eingeimpften Amöbencysten. Ein Schwärmstadium, wie es Kartulis in den Entwickelungskreis dieser Organismen einschieben möchte, haben wir nicht beobachtet.

Sehr häufig sieht man freilich in den Strohinfusen neben den Amöben flagellatenartige Protozoen, die der Beschreibung nach Kartulis' Schwärmsporen entsprechen, sie haben aber offenbar mit den Amöben genetisch nichts zu thun, sondern stammen aus anderen Keimen des Strohes. Sie sind trotz der Bemerkung Kartulis' echte Geisselträger, wenngleich deren Nachweis nicht leicht ist.

Dass die von Kartulis gezüchteten Dysenterieamöben nichts anderes waren als Strohamöben, erhellte mit grosser Wahrscheinlichkeit schon aus der Uebereinstimmung der von uns beobachteten mit den von Kartulis beschriebenen morphologischen Verhältnissen. Mit Sicherheit dürfen wir besagte Identität annehmen, weil wir durch die Freundlichkeit des Autors selbst eine seiner Culturen erhielten. Einen

auch noch so geringen Unterschied zwischen diesen und jenen Culturen konnten wir nicht constatiren. Der Ausfall der Thierversuche, auf den wir im nächsten Abschnitt kommen werden, spricht ganz in demselben Sinne.

Es fragt sich nun, wie sich der Irrthum des griechischen Autors erklärt. Wir haben drei Möglichkeiten. Entweder waren die Strohinfuse, die Kartulis anwandte, nicht genügend sterilisirt; oder die zur Impfung benutzten dysenterischen Fäces enthielten die Keime — etwa die Cysten der Strohamöben; oder die letzteren gelangten auf anderem Wege, z. B. wegen mangelnden Verschlusses der Culturgefässe aus der Luft in diese hinein. Im Interesse des Autors selbst dürfte es liegen, die Fehlerquelle aufzudecken. Wir bemerken nur, dass die Resistenz der encystirten Strohamöben eine recht bedeutende ist. Monate lang haben sich dieselben in den Culturen und auch im ausgetrockneten Zustand erhalten, ohne reproductionsunfähig zu werden.

Wir sind sonach gezwungen, die Züchtung der Dysenterieamöben, die man nach den Angaben Kartulis' als gesichert betrachtet hatte, als nicht geleistet hinzustellen. Auch unsere weit ausgedehnteren Versuchsreihen haben keinen Erfolg gehabt.

IX. Experimentelle Erzeugung der Dysenterie.

Aus der in der Einleitung gegebenen Litteraturübersicht ist zu ersehen, dass schon eine Reihe von Versuchen gemacht worden sind, die Dysenterie bei Thieren künstlich zu reproduciren. Wir nennen von den Autoren, welche die Amöben als Agentien der Ruhr noch nicht kennen oder sie ausschliessen zu können glauben, Rajewsky, Petrone, Besser, Bochefontaine, Klebs, Chantemesse und Widal, Ogata, von den Anhängern der specifischen Bedeutung der Amöben Lösch, Hlawa, Kartulis und schliesslich Kovács. Dasjenige Versuchsthier, das sowohl für die bakterielle als die Protozoën-Infection am meisten zugänglich zu sein scheint, ist die Katze (Besser, Kartulis). Wir wählten daher zu unseren eigenen Experimenten vorwiegend dieses Thier, das auch in Alexandrien leichter als andere zu beschaffen war. Nur nebenbei experimentirten wir an Springmäusen, Meerschweinchen, Hunden und an einem Affen. Auf die Angabe, dass Hunde auch spontan an Dysenterie, und zwar an Amöbendysenterie (Kartulis), erkranken, glaubten wir wegen der meist negativen Ergebnisse der Lösch'schen Versuche keinen grossen Werth legen zu dürfen. Der Vergleich hat denn auch bestätigt, dass wir unter den uns zur Verfügung stehenden Thieren kein günstigeres Object wählen konnten als die Katze.

Das Material, das wir zur Infection verwandten, musste in erster Linie bestehen aus dem rohen Product der dysenterischen Erkrankung der Menschen, d. h. den Entleerungen der Ruhrkranken. Der Zweck war hier, für den Fall, dass die Wiedererzeugung der menschlichen dysenterischen Krankheit am Thier gelang, zu sehen, welche Bestandtheile der dysenterischen Fäces sich in letzteren reproducirten. Zweitens galt es, diese Elemente wo möglich isolirt zur Wirkung zu bringen. Die Bakterien konnten in Reinculturen verwandt werden, für die Amöben, deren Reinzüchtung uns nicht gelungen war, mussten wir uns nach einem natürlich vorkommenden Material umsehen, das sie annähernd oder gänzlich unvermischt mit anderen parasitären Bestandtheilen enthielt. Der Inhalt der Leberabscesse bot sich von selbst zu diesen Versuchen dar. Drittens war die Frage zu entscheiden, wie sich die Amöben des normalen Stuhles den Versuchsthieren gegenüber verhalten. Viertens und letztens bedurften die Angaben Kartulis', der mit seinen künstlich gezüchteten Dysenterieamöben eine experimentelle Dysenterie erzeugt haben wollte, einer Berichtigung.

Was den Modus der Infection anlangt, so konnte man vor Allem an den natürlichen Weg der Krankheitsübertragung denken, an die Infection per os, ferner an eine Einverleibung durch directe Injection in den Darm vom Peritoneum aus, schliesslich an die Einspritzung per rectum. Die Schwierigkeiten, die der praktischen Ausführung dieser verschiedenen Methoden bei einem Versuchsthier, wie die Katze es ist, entgegenstehen, sind wohl ziemlich die gleichen. Gegen die Infection per os kann aber angeführt werden, dass der bei Fleischfressern besonders concentrirte Magensaft eine zu starke antiseptische Wirkung auf das einzuführende Material entfalten dürfte. Bei der intraperitonealen Einverleibung ist an die starke Reizung zu denken, die namentlich Fäkalien, sowie desinficirende Flüssigkeiten auf die serösen Flächen ausüben. Die Resultate, die Kovács auf diesem Wege erzielte, sind Beweise dafür. Für die Einspritzung durch den After spricht schon die Ueberlegung, dass auf diese Weise die inficirenden Stoffe unmittelbar an den Stellen ihrer hauptsächlichen Wirksamkeit zur Action gelangen. Wir beschränkten uns daher ausschliesslich auf diese Methode. Im Laufe unserer Versuche fanden wir den folgenden Modus, der übrigens nahezu dem von Kartulis eingeschlagenen Weg entspricht, am empfehlenswerthesten. Durch ein ausgiebiges Klystier wurde die untere Darmpartie des Versuchsthieres von Fäkalien gereinigt,[1]

[1] Dabei wurden die Fäces stets auf etwa darin vorkommende Protozoën untersucht. Ausser den früher erwähnten Coccidien wurden bei Katzen nie ähnliche Organismen beobachtet.

Tabelle III.

A. Intrarectale Einspritzungen bei Katzen.

Lfd. Nr. des Experiments	Nummer der Katze	Menge und Ursprung des injicirten Materials	Wieviel Amöben sind darin enthalten?	Modus des Afterverschlusses	Beobachtungen während des Lebens der Katze	Befund bei der Autopsie
6	I (erwachs.)	10 ccm Eiter von dem Leberabscess der 3. Autopsie.	Mässige Zahl unbeweglicher Amöben.	KeineNaht. Ein grosser Theil wird sofort ausgestossen.	Befinden unverändert, keine Amöben in den Fäces.	—
39	„	10 ccm diarrhöische Fäces (Kruse).	Zahlreiche Amöben.	Die Naht hat sich nach 24 St. spontan gelöst.	Fäces mit Schleimbeimengung ohne Amöben während der nächsten 3 Wochen. Befinden anscheinend nicht verändert.	Nach 6 Wochen g tödtet: Enteritis c tarrhalis follicular ohne Amöben Viele Coccidien. E nährungszustand g
7	II (erwachs.)	10 ccm Eiter vom Leberabscess der III. Autopsie (wie Katze I).	Mässige Zahl unbeweglicher Amöben.	KeineNaht. Das injicirt. Material wird anscheinend behalten.	Befinden unverändert. Keine Amöben in der Fäces.	—
40	„	10 ccm dysenterischer Fäces.	Viele bewegliche Amöben.	Die Naht hat sich nach 24 Stunden gelöst.	Befinden anscheinend nicht gestört. Nach einigen Tagen Fäces mit dysenterischen, blutig-schleimigen Partikeln gemischt. Viele Amöb. m. rothen Blutkörperchen. Befund bleibt 6 Wochen lang derselbe.	Nach 6 Wochen g tödtet: In der zwei Hälfte des Dickdarn Enteritis catarrhal hämorrhagica folli laris m. oberflächlich spaltenförmigen Ulcerationen. Viele Amöben
43	III (jung)	5 ccm dysenterischer Fäces.	„	Die Naht ist nach 48 Stunden spontan gelöst.	Nach 48 Stunden keine Fäces im Mastdarm, nur blutiger Schleim voll prächtiger Amöb.	Tod nach 5 Tage Hämorrhagischer tarrh des ganzen Di darmes. Oben gro confluirende, bis auf Submucosa gehen Geschwüre mit hyp ämischem Rand. Un submucöse Absces Hier zahll. Amöb im Lumen. Mesenter drüsen geschwolle Wenige Amöben Schnitt. d. Geschwü

Nummer der Katze	Menge und Ursprung des injicirten Materials	Wieviel Amöben sind darin enthalten?	Modus des Afterverschlusses	Beobachtungen während des Lebens der Katze	Befund bei der Autopsie
IV (jung)	2 ccm derselben Fäces.	Viele bewegliche Amöben.	Die Naht ist nach 48 Stunden spontan gelöst.	Aehnlich dem vorigen.	Tod nach 4 Tagen. Hämorrhagischer Dickdarmkatarrh mit grossen confluirenden Geschwüren i. Cöcum. Zahlreiche Amöben, die tief in die Schleimhaut und auch in die ulcerirte Submucosa eindringen.
V (erwachs.)	7 ccm dysenterischer Fäces.	Wenige bewegliche Amöben.	„	Nach einigen Tagen im Mastdarm blutiger Schleim mit Amöben. Der Befund erhält sich einige Wochen.	Nach 3 Wochen getödtet: Ernährungszustand gut. Untere Hälfte des Dickdarmes mit blutigem Katarrh und kleinen Erosionen. Viele Amöben im Darmschleim. Follikel geschwollen, ebenso die Mesenterialdrüsen und die Leber.
VI (erwachs.)	1 ccm dysenterischer Fäces.	Nicht viele, z. Th. bewegliche Amöben.	Naht nach 48 Stunden spontan gelöst.	In den folgenden Tagen im Mastdarm keine Amöben, solide Fäces.	Die Katze entläuft.
VII (jung)	Einige Cubikctm. dysenter. Fäces von der Katze IV.	Viele bewegliche Amöben.	Keine Naht.	In den folgenden Tagen Fäces mit blutigem Schleim gemischt, oft aber nicht regelmässig mit Amöben.	Nach 11 Tag. getödtet Hämorrhagischer Katarrh, namentlich der unteren Partie des Dickdarmes. Oberflächliches Geschwür. Viele Amöben. Platten aus einer geschwoll. Mesenterialdrüse bleiben steril.
VIII (erwachs.)	5 ccm dysenterischer Fäces.	Wenige, z. Th. bewegliche Amöben.	Naht nach 48 Stunden spontan gelöst.	Die Katze bricht in der Nacht zum dritten Tage, keine Amöben im Rectum.	Tod nach 5 Tagen. Im Rectum ein trichterförmiges Geschwür voll von Amöben. Erosionen auch weiter oben im Dickdarm mit hämorrhagischem Katarrh und Amöben.
IX (jung)	2 ccm dysenterischer Fäces.	Wenige bewegliche Amöben.	Keine Naht.	In den Fäces nichts Abnormes.	—

Lfd. Nr. des Experiments	Nummer der Katze	Menge und Ursprung des injicirten Materials	Wieviel Amöben sind darin enthalten?	Modus des Afterverschlusses	Beobachtungen während des Lebens der Katze	Befund bei der Autopsie
73	IX (jung)	5 ccm dysenterischer Fäces.	Mässig viele, z. Th. bewegliche Amöben.	Naht nach 48 Stunden spontan gelöst.	In den Fäces nichts Abnormes	Nach 24 Tg. getödte Keine Veränderun
57	X (erwachs.)	6 ccm dysenterischer Fäces.	Viele unbewegliche Amöben.	Naht nach 48 Stunden gelöst.	Keine Veränderung in den Fäces.	Nach einem Monat getödtet. Negative Befund.
62	XIII (jung)	5 ccm diarrhöischer Fäces (Kruse).	Ziemlich viele, bewegliche Amöben.	Naht nach 24 Stunden gelöst.	Etwas Schleim in den Fäces der ersten Tage, keine Amöben.	Nach 18 Tg. getödte Negativer Befun
68	XVIII (jung)	15 ccm Abscessinhalt (IV. Abscess des griech. Hospitals).	Wenige bewegliche Amöben.	Naht nach 48 Stunden spontan gelöst.	Etwas Schleim in den Fäces, in den ersten Tagen einige unbewegliche Amöben, später nicht mehr.	Nach 2 Wochen getödtet: Einige Erosi nen der Schleimhau Keine Amöben. Fäces normal.
69	XIX (erwachs.)	10 ccm Abscessinhalt wie vorher.	„	Naht nach 48 Stunden gelöst.	In den ersten Tagen Fäces etwas schleimig, z. Th. diarrhöisch. Keine Amöben.	Nach 4 Wochen getödtet: Negativer Befun
79	XX (erwachs.)	7 ccm dysenterischer Fäces.	Keine Amöben.	„	desgl.	Nach 23 Tagen getödtet: Befund negativ.
81	XXI (erwachs.)	5 ccm des Abscessinhaltes der XVII. Autopsie.	Bewegliche und unbewegliche Amöben.	Naht nach 48 Stunden spontan gelöst.	Fäces meist normal, manchmal etwas schleimig und mit Blutkörpern. Keine deutlichen Amöben.	Nach 3 Woch. getödtet Untere Hälfte d. Dickdarmes mit hämorrha gischem Katarrh ohn Geschwüre. Viele Amöben.
82	XXII (jung)	3 ccm desselben Eiters.	„	Naht nach 48 Stunden gelöst.	Fäces nach 48 Std. diarrhöisch mit zahlreichen Amöben. Später dysenterischer Stuhl stets m. Amöben.	Stirbt nach 16 Tage Namentlich die ober und untere Hälfte de Dickdarmes in der ge wöhnlichen Weise ver ändert, mit oberfläch Ulcerationen. Zahllose Amöbe

Nummer der Katze	Menge und Ursprung des injicirten Materials	Wieviel Amöben sind darin enthalten?	Modus des Afterverschlusses	Beobachtungen während des Lebens der Katze	Befund bei der Autopsie
XXIII (erwachs.)	8 ccm dysenterischer Fäces.	Viele bewegliche Amöben.	Naht nach 24 Stunden gelöst.	Nach einigen Tagen schleimige Fäces mit Amöben.	Stirbt nach 10 Tagen stark abgemagert. Starker, hämorrhagischer Katarrh des ganzen Dickdarmes m. oberflächlichen, ziemlich ausgedehnten, an den Rändern hyperämischen Geschwüren. Zahlreiche Amöben. In der Leber viele Streptokokk.
XXIV (erwachs.)	8 ccm derselben Fäc., die 1/4 Std. lang gefroren waren.	Keine deutlichen Amöben.	„	Nach einigen Tagen schleimige Fäces ohne Amöben.	Stirbt stark abgemagert nach 10 Tagen. Befund wie oben, nur noch auf den untersten Theil des Ileums ausgedehnt. Aber keine deutlichen Geschwüre. Zahllose Amöben. In der Leber typhusähnliche Bakterien.
XXV (sehr jung)	4 ccm derselben Fäces, die 24 Std. bei 15° gestanden hatten.	Keine Amöben.	Naht nach 48 Stunden spontan gelöst.	Fäces theilweise schleimig, aber ohne Amöben.	Stirbt nach 6 Tagen. Negativer Befund.
XXVI (sehr jung)	4 ccm dysent. Fäces, 6 St. nach ihrer Entleerung.	Nur degenerirte Amöben.	„	Fäces fest. Anus prolabirt. Keine Amöben.	Stirbt nach 6 Tagen. Befund negativ.
XXVII (erwachs.)	6 ccm dysenterischen Stuhls.	Viele unbewegliche Amöben.	„	Feste Fäces ohne Amöben.	Nach 18 Tagen getödtet: Negativer Befund.
XXXIII (sehr jung)	5 ccm Abscesseiter v. der XXVII. Autopsie.	Wenige Amöben.	Naht nach 24 Stunden gelöst.	Nach einigen Tagen dysenterischer Stuhl mit Amöben.	Nach 9 Tag. getödtet: Hämorrhagischer Katarrh d. unteren Hälfte des Dickdarmes mit Amöben. Am Anus eine Phlegmone. Darmfollikel geschwollen.

B. Injectionsversuche mit Strohamöben.

l.fd. Nr. d. Experim.	Nummer der Katze	Herkunft des Materials	Modus des Afterverschlusses	Beobachtungen während des Lebens.	Befund bei der Autopsie
93	XXVIII (erwachs.)	2. Generation, in Kuhmistinfus gewachsen. Oberflächliche Decke sammt 10 ccm Flüssigkeit. Zahllose bewegliche Amöben ohne Cysten.	Naht nach 24 Stunden gelöst.	Die Fäces erst fest, später diarrhöisch, nie mit Amöben.	Getödtet nach 12 Tag Leichter Katarrh. Keine Amöben.
94	XXIX (erwachs.)	3. Generation (Pferdemistinfus). Zahllose Amöben ohne Cysten. Dosis wie oben.	Naht nach 48 Stunden gelöst.	Fäces fest, ohne Amöb.	Stirbt nach 4 Tagen Dickdarm gesund. Dünndarm entzünde mit zahlreichen Nackt sporen von Coccidie Keine Amöben.
95	XXX (erwachs.)	2. Generation (Pferdemistinfus). Sehr zahlreiche Cysten. Dosis wie oben.	Naht nach 24 Stunden gelöst.	Fäces fest.	Tod nach 7 Tagen. Dickdarm gesund. Dünndarm entzünde ohne Amöben ode Coccidien.
96	XXXI (erwachs.)	3. Generation (Kuhmistinfus). Viele Cysten. Dosis wie oben.	„	desgl.	Tod nach 4 Tagen. Putrider Abscess an Anus, ohne Amöbe Darm gesund.
101	XXXIV (erwachs.)	13 ccm einer alten Cultur von Kartulis.	„	desgl.	Tod nach 2 Tagen. Keine Amöben. Darm gesund. Fäce ungefärbt. Ein Spul wurm hat den Ductu choledoctur verstopf Gallenblase enorm aus gedehnt.
102	XXXV (sehr jung)	3 ccm derselben Cultur.	„	desgl.	Tod nach 5 Tagen. Todesursache: man gelnde Ernährung. Keine Amöben i Darm.
105	XXXVI (erwachs.)	10 ccm einer neuen Generation d. Kartulis'schen Cultur, voll von Amöben.	„	Stets feste Fäces, keine Amöben.	Autopsie wird nicht gemacht.
106	XXXVII (erwachs.)	desgl.	„	desgl.	desgl.

C. Injectionsversuche mit Bakterien.

Nummer der Katze	Art und Menge der Bakteriencultur	Modus des Afterverschlusses	Beobachtungen während des Lebens	Befund bei der Autopsie
XI (erwachs.)	8 ccm Bouilloncultur d. typhusähnl. Bac. Nr. 8 aus dem Leberabscess d. jüdischen Hospitals.	Naht löst sich spontan nach 24 Stunden	Feste normale Fäces.	Nach einem Monat getödtet: Negativer Befund.
XII (jung)	8 ccm Bouilloncultur eines grossen bewegl. Bacillus aus dem Leberabscess Nr. III des griech. Hospitals.	Naht hält sich 48 Stunden	desgl.	Stirbt nach 48 Std. Ganzer Dickdarm mit festen Fäkalien angefüllt. Keine Geschwüre. Keine Amöben.
XIV (erwachs.)	5 ccm Bouilloncultur des Bac. pyocyaneus.	Naht nach 48 Stunden gelöst.	desgl.	Nach einem Monat getödtet: Negativer Befund.
XV (erwachs.)	5 ccm Bouilloncultur des Bac. clavatus.	„	Feste normale Fäces, einmal etwas Schleim.	Nach 4 Wochen getödtet: Negativer Befund.
XVI (halberwachsen)	5 ccm Bouilloncultur d. typhusähnl. Bacillus Nr. 13 aus der Leber der X. Autopsie.	Naht nach 48 Stunden spontan gelöst.	Feste normale Fäces.	Nach einem Monat getödtet: Völlig negativer Befund.
XXXII (erwachs.)	5 ccm Bouilloncultur des in der Leber der XXIII. Katze gefundenen Streptococcus.	Naht nach 48 Stunden gelöst.	Feste Fäces.	Stirbt nach 3 Tagen. Dickdarm kaum verändert, m. festen Fäces. Dünndarm m. schleimig-wässerigem Inhalt prall gefüllt, stark geröthet. Im Herzblut, Milz, Leber, Niere Reincultur des injicirten Streptoc.

D. Injectionsversuche mit amöbenhaltigem Material an anderen Thieren.

Nr. 21 und 22. Zwei egyptische Springmäuse erhalten je 5 ccm dysenterischer Fäces mit beweglichen Amöben, ohne darauffolgende Naht, bleiben anscheinend gesund. Keine Amöben in dem Darminhalt.

Nr. 52. Grosses Meerschweinchen erhält ohne vorhergeganges Klystier und ohne darauffolgende Naht 3 ccm von amöbenhaltigen, dysenterischen Fäces, die sie bei sich behält. Stirbt nach 6 Tagen. Peritoneum geröthet. Acuter Darmkatarrh. Im Dickdarm viele bewegliche Amöben, die die Grösse eines Leukocyten nicht überschreiten. Ein zweites Meerschweinchen stirbt schon innerhalb 24 Stunden ohne sichtbare Todesursache.

Nr. 99. Grosses Meerschweinchen erhält 5 ccm Abscessinhalt von der XXVII. Autopsie (lebende Amöben). Naht nach 24 Stunden gelöst. Feste Fäces. Tod nach 3 Tagen. Todesursache zweifelhaft. Im Darm keine Amöben, kein Blut oder Eiter.

Nr. 100. Grosses Meerschweinchen erhält dieselbe Portion. Naht wird nicht angelegt, die injicirte Masse wird eine Zeit lang beibehalten. Fäces bleiben normal. Nach 10 Tagen getödtet, negativer Befund.

Nr. 80. Mittelgrosser Hund erhält nach einem Klystier 4 ccm dysenterischen Stuhls mit Amöben. Naht nach 2 Tagen entfernt, im Mastdarm wenig Schleim mit sehr vielen Trichomonaden. Amöben fehlen jetzt und in den folgenden Tagen, wo normale Fäces auftreten.

Nr. 83. Mittelgrosser Hund wie oben, aber mit 4 ccm amöbenhaltigen Eiters von der XVII. Autopsie inficirt. Nach 2 Tagen ist die Naht spontan gelöst. Sehr zahlreiche bewegliche Amöben in dem blutigen Schleim des Rectums. Nach einigen Tagen sind die Fäces normal und enthalten keine Amöben.

Nr. 87. Kleiner Hund wie oben, aber mit 12 ccm dysenterischer Fäces, die zahlreiche Amöben aufweisen, inficirt. Naht nach 24 Stunden entfernt. Fäces normal, ohne Amöben, auch in den folgenden Tagen.

Nr. 84. Mittelgrosser Affe erhält 2 ccm vom amöbenhaltigen Eiter der XVII. Autopsie. Naht nach 48 Stunden entfernt. Fäces sind und bleiben normal und frei von Amöben.

dann ein 10 bis 15 cm in der Länge messendes, dickes Kautschukrohr vorsichtig in den After eingeführt, die Injectionsspritze daran befestigt und nun die Einspritzung langsam bewerkstelligt. Sofort nach Beendigung derselben wurde der Anus um das Kautschukrohr mit starken Pincetten comprimirt, das letztere langsam herausgezogen und der After durch Naht verschlossen. Auf diese Weise konnte in der Regel ein Zurücktreten der injicirten Masse, das sonst gewöhnlich mehr oder weniger vollständig erfolgt, verhütet werden. Die Naht wurde nach 24 bis 48 Stunden entfernt. Dass dieser Eingriff unter allen Umständen als ein gleichgültiger Eingriff betrachtet werden darf, soll nicht behauptet werden. In einem Falle (Katze XII, Nr. 61) ist der Tod vielleicht direct auf die Kothretention zurückzuführen, die eine Folge der Afternaht war. Die grosse Zahl von Versuchen jedoch, in denen von einem irgendwie schädlichen Einfluss der ganzen Operation nichts zu spüren war, ist ein Beweis für die verhältnissmässige Bedeutungslosigkeit derselben. Gemildert wird der Effect dadurch, dass in sehr vielen Fällen, wie die Tabelle zeigt, die Lösung der Naht schon spontan vor dem Ablauf des ersten oder zweiten Tages erfolgt. Andererseits lässt sich nicht leugnen, dass für den Erfolg der Infection die Menge des im Körper zurückbehaltenen Materials von der grössten Wichtigkeit ist. Wir haben allerdings einen Fall zu ver-

zeichnen, in dem die Infection auch ohne Afterverschluss gelang (Katze VII, Nr. 53). Meist lässt jedoch die sofort erfolgende Ausstossung des grössten Theils der injicirten Masse bei Unterlassung der Afternaht den negativen Ausfall des Experiments begreiflich erscheinen.

Wir kommen jetzt zum Ergebniss unserer Versuche, deren Zahl im Ganzen 42 betrug. Kurz zusammengefasst lautet es folgendermassen: Von 16 Experimenten mit dysenterischen Fäces ergaben 8 ein positives Resultat, d. h. eine Erkrankung des unteren Darmtheiles der Katzen mit Reproduction von Amöben. Von 7 ähnlichen Versuchen mit Eiter aus dysenterischen Leberabscessen glückten 3. Negativ war der Ausfall der Injectionen von Bakterien-Reinculturen in allen 6 Fällen, ohne Erfolg auch die Einspritzung von Amöben normaler Fäces in 2 Fällen, von künstlich in Strohinfus gezüchteten Amöben in 8 Fällen.

Betrachten wir die 16 Experimente an Katzen mit dysenterischen Fäces im Einzelnen, so müssen wir dieselben nach der Beschaffenheit, der Menge des Injectionsmaterials und dem Modus des Darmverschlusses in einzelne Gruppen scheiden. Viermal wurden dysenteriche Entleerungen, die zahlreiche bewegliche Amöben enthielten, den Versuchsthieren in Quantitäten von 2 bis 10 ccm per anum einverleibt und der After nachher durch Naht verschlossen. Einmal wurde sogar die letztere ganz weggelassen. In allen fünf Fällen trat ein positives Ergebniss ein.

Viermal war die Zahl der in dem zur Verwendung kommenden Stuhl vorhandenen beweglichen Amöben eine geringere, die eingespritzte Dosis eine mittelgrosse und deren Wirkung durch Vernähung des Anus eine vollständigere. Die Hälfte dieser Versuche fiel positiv aus. In einem anderen Falle wurde nur der Verschluss des Afters unterlassen — der Erfolg blieb aus.

In zwei Experimenten konnten nur unbewegliche Amöben in den zur Infection dienenden menschlichen Fäces constatirt werden, in einem anderen wurden überhaupt ähnliche parasitäre Formen vermisst: ein ungünstiger Ausfall entsprach dem, obwohl ziemlich bedeutende Mengen (5 bis 7 ccm) injicirt und der After operativ verschlossen wurde.

Ganz ähnlich verliefen zwei Fälle, in denen nicht wie gewöhnlich frische Entleerungen verwandt wurden, sondern solche, die 6 und 24 Stunden bei 25 bezw. 15° C. aufbewahrt worden waren. Die ursprünglich zahlreich vorhandenen Amöben waren dabei theils völlig verschwunden, theils degenerirt. Sehr interessant ist das Resultat eines schon früher angeführten correspondirenden Versuches, in dem dysenterische Fäces mit vielen beweglichen Amöben für eine Viertelstunde dem Einfluss einer Kältemischung unterworfen wurde. Obwohl in dem aufgethauten Material keine deutlichen Amöben mehr zu entdecken waren, bewirkte es, einer

Katze injicirt, eine schwere Amöbeninfection mit charakteristischer Erkrankung des Dickdarmes.

Diese letztere lässt sich im Wesentlichen als hämorrhagischer Katarrh des unteren Darmabschnittes definiren. Bei der Autopsie der spontan gestorbenen oder getödteten Katzen erscheint die Schleimhaut geschwollen, geröthet und sugillirt, mit zähem, blutigem Schleim bedeckt, in dem gewöhnlich zahlreiche, manchmal geradezu unzählige lebendige Amöben mit den gleichen Charakteren, wie die der menschlichen Dysenterie, vorhanden sind. Die Fäkalien sind an den entsprechenden Stellen spärlicher und dünnflüssiger. Bei geringerer Ausdehnung des Processes, namentlich bei erwachsenen Katzen, ist nur die untere Hälfte des Dickdarmes bis zum Anus hin erkrankt, in vielen Fällen reicht die Affection jedoch bis zur Bauhin'schen Klappe. Sehr häufig sind auch die lymphatischen Organe des Darmes, die Solitärfollikel hyperplasirt, öfter sogar vereitert — ein wichtiger Unterschied der experimentellen Ruhr der Katze von der natürlichen des Menschen. Regelmässig findet sich eine Schwellung der zugehörigen Drüsen des Mesenteriums. Das grösste Interesse erregen natürlich die Ulcerationen, die die Oberflächenerkrankung in zahlreichen Fällen compliciren. Sind sie denen der menschlichen Dysenterie an die Seite zu stellen oder nicht? Es kann nicht zweifelhaft sein, dass diese Frage nur an der Hand eines grossen Versuchsmaterials entschieden werden darf. Diejenigen Fälle, in denen der Tod des Thieres nicht durch die Infection selbst erfolgt, sondern künstlich bewirkt werden muss, also die leichteren Fälle können für die Vergleichung der tiefgehenden Veränderungen des Darmes nicht berücksichtigt werden. Beim Menschen sind uns ja nur die schweren Erkrankungsfälle durch die Autopsie zugänglich. Stellen wir nun die Befunde in den sechs Sectionen der spontan verendeten Katzen zusammen, so waren allerdings, mit Ausnahme eines Falles, stets Geschwüre vorhanden. Meist handelte es sich aber nur um oberflächliche Schleimhautdefecte kleinerer Art. Nur zweimal fanden sich grössere zum Theil confluirende Ulcerationen, die die Mucosa in toto zerstört hatten und bis zu einem gewissen Grade die Submucosa in Mitleidenschaft zogen (Katze Nr. III und IV). Die Ränder dieser Geschwüre waren hyperämisch und hier und da in Fetzen abgehoben, niemals trat jedoch die für die dysenterischen Ulcerationen des Menschen charakteristische Schwellung und ausgedehnte Nekrose des submucösen Gewebes hervor. Das mikroskopische Bild entsprach dem. Die Schleimhaut erschien stets als der hauptsächlich leidende Theil. Als Beispiel, das den Process am weitesten vorgeschritten zeigt, möge die Abbildung Fig. 2, Taf. I dienen. Den Rand des Geschwürs bildet die blutig infiltrirte, theilweise nekrotische Mucosa. Das Gewebe unter derselben

ist noch intact. Da, wo der Zerfall der Schleimhaut die Submucosa freilegt, also im eigentlichen Grunde des Geschwürs, ist die letztere entschieden verdickt. Die genauere Analyse zeigt, dass neben seröser Imbibition und zelliger Infiltration hier eine starke Anfüllung der grösseren Lymphräume mit zelligen Zerfallsproducten besteht. Die Membran, die nach oben zu die Grenze bildet, die Muscularis mucosae, ist zerstört, der nekrotische Process greift direct in die obersten Schichten der bindegewebigen Haut. Erst bei starken Vergrösserungen erkennt man, welchen Antheil die Amöben an der Veränderung haben. In der Randzone, in der die Schleimhaut allein ergriffen ist, dringen die Amöben vielfach in die Lieberkühn'schen Drüsen ein. Fig. 9, Taf. V zeigt eine solche ganz erfüllt von den reihenweise angeordneten Parasiten. Im Geschwürsgrund ist das Gewebe ebenfalls dicht durchsetzt mit Amöben. Dieselben beschränken sich jedoch auf die oberflächlichsen Schichten der Submucosa (Fig. 8, Taf. V). Begleitet sind unsere Parasiten stets von reichlichen Mengen von Bakterien, in diesem Falle meist Streptokokken. Leider sind die Verhältnisse nicht überall so deutlich wie in dem angeführten Beispiel. Die Betheiligung von Amöben, ihr Eindringen namentlich in die Drüsen der Mucosa haben wir zwar auch sonst oft constatiren können, selten entsprechen sich jedoch die Ausdehnung der Gewebsveränderungen und die Invasion der Amöben so vollständig. Dass bei diesen oberfiächlichen nekrotischen Processen eine Wucherung von Bakterien stets nachweisbar ist, kann kaum Wunder nehmen, specifisch sind dieselben aber ebenso wenig wie die in den dysenterischen Geschwüren des Menschen neben den oder ohne die Amöben vorhandenen Mikroorganismen. Züchtungsversuche ergaben, dass Streptokokken und typhusähnliche Bakterien unter ihnen die erste Stelle einnahmen. Auch aus den inneren Organen einiger frisch secirten Katzen wurden sie isolirt (Katze Nr. XXIII und XXIV).

Wenn aus dem Vorhergehenden folgt, dass die durch intrarectale Einverleibung dysenterischer Fäces bei Katzen bewirkte Erkrankung anatomisch nicht völlig der menschlichen Ruhr entspricht, so existiren doch zweifelsohne eine Reihe von Berührungspunkten zwischen beiden Processen.

Eine klinische Vergleichung derselben ist natürlich mit grösseren Schwierigkeiten verknüpft. Um den Verlauf der Infection intra vitam zu verfolgen, haben wir uns der folgenden Methode bedient. Nach Lösung des Afterverschlusses, also spätestens 48 Stunden nach der Einspritzung, führten wir einen Glasstab möglichst schonend in das Rectum des Versuchsthieres ein und untersuchten das daran haftende Material auf pathologische Elemente, d. h. Schleim, Eiter, Blut, Amöben. Sehr häufig konnte ein positives Ergebniss des Experiments schon durch diese erste Untersuchung festgestellt werden. In jedem Falle wurde dieselbe in

Abständen von einigen Tagen regelmässig wiederholt. Gewöhnlich spricht sich die stattgehabte Infection in dem Befund von blutig-eitrigem Schleim, der mit Amöben durchsetzt ist, aus, aber die letzteren fehlten manchmal trotz oft wiederholter mikroskopischer Prüfung, und wurden erst bei der Autopsie auf der Oberfläche der Schleimhaut nachgewiesen. Es ist dieser Umstand deswegen bemerkenswerth, weil die Verhältnisse beim Menschen ähnlich liegen können. Mehrere Male war eine gewisse Beimischung von pathologischem Sekret, aber keine Amöben im Inhalt des Mastdarmes zu constatiren, die Anomalie verschwand jedoch nach einiger Zeit, und bei der Tödtung des Thieres war der Darm gesund. Auch wenn die Einspritzung der Fäkalien selbst und deren zeitweilige Retention im Dickdarm für die Katze ein indifferenter Eingriff ist, findet bei dem Verschluss des Afters durch die Naht immer eine mechanische Misshandlung desselben statt, deren Folgen unter Umständen auch den benachbarten Darmtheil in Mitleidenschaft ziehen. Zweimal beobachteten wir in unseren Versuchen als Complication einen phlegmonösen Process in der Peripherie des Mastdarmes.

Was die Dauer und Schwere der experimentellen Dysenterie angeht, so trat in etwa der Hälfte der Fälle der Tod bei den Versuchsthieren spontan zwischen dem 4. und 16. Tage ein, indem ihr Ernährungszustand sich zusehends verschlechterte. Fast alle waren junge, nicht erwachsene Thiere, während grosse, kräftige Individuen meist widerstanden; ihr Befinden litt anscheinend gar nicht an der anatomisch unzweifelhaft vorhandenen Erkrankung; bei zwei Katzen konnten wir den dysenterischen Process sogar während sechs Wochen nach der oben angegebenen Untersuchungsmethode verfolgen und durch die Autopsie bei der Tödtung des Thieres bestätigen.

Schon den bisher besprochenen Experimenten, in denen die Uebertragung der dysenterischen Infection durch Einspritzung der specifischen Entleerungen in das Rectum von Katzen versucht wurde, wohnt eine bedeutende Beweiskraft bei, da durch dieselben erhärtet wird, dass es um so leichter gelingt, eine Erkrankung der Versuchsthiere mit Localisation im untersten Abschnitt des Darmes zu bewirken, je zahlreicher und lebensfähiger die in den zur Verwendung kommenden Fäces vorhandenen Amöben sind, dass ferner in allen Fällen die anatomische Läsion mit der Reproduction der Amöben im Darme der Katzen Hand in Hand geht, und dass schliesslich die Fähigkeit der Amöben, activ in das Gewebe einzudringen, bei dieser experimentellen Affection ebenso wenig in Zweifel steht wie bei der echten Dysenterie des Menschen.

Immerhin ist durch diese Versuche noch nicht die Möglichkeit ganz ausgeschlossen, dass irgend welchen neben den Amöben in den

dysenterischen Entleerungen vorhandenen specifischen Mikroorganismen die primären Krankheitserreger wären. Deswegen lag uns daran, ein Material zur Infection zu verwenden, das die Amöben möglichst ungemischt mit sonstigen parasitären Beimengungen enthielt. Da uns die Reincultur der Amöben nicht gelang, waren wir allein auf den Eiter der dysenterischen Leberabscesse angewiesen. Von den sieben Fällen, in denen wir uns dieser Methode bedienten, ergaben drei ein positives Resultat, und zwar waren dies wieder diejenigen, bei denen die Menge der mit dem Eiter injicirten Amöben die verhältnissmässig grösste und auch die übrigen Versuchsbedingungen die günstigsten waren. In zwei von diesen drei Versuchen handelte es sich um Eiter, der, abgesehen von den Amöben, wie Mikroskop und Cultur bewies, völlig steril war; auch in dem dritten dürften nur accidentelle Mikroorganismen vorhanden gewesen sein.

Der anatomische Befund bei diesen Katzen unterschied sich in nichts von dem schon besprochenen. Es scheint dadurch also der Beweis erbracht, dass in der That die Amöben die specifischen Erreger der auf Katzen übertragbaren Dysenterie sind. Eine secundäre Betheiligung von Bakterien auch bei dem dysenterischen Process der Katzen soll dadurch nicht etwa geleugnet werden. Im Gegentheil haben wir guten Grund, eine solche anzunehmen.

Auch auf dem entgegengesetzten Wege haben wir versucht, die Frage nach der Ursache der experimentellen Dysenterie aufzuklären, indem wir nämlich von den Reinculturen der von uns isolirten Bakterien ausgingen. In der Tabelle III C sind diese Versuche, die sich auf drei typhusähnliche Bakterien, auf den Bac. pyocyaneus, Bac. clavatus und einen Streptococcus bezogen, zusammengestellt. Das Ergebniss war stets ein negatives, soweit die Erzeugung einer Localisation im Dickdarm in Betracht kommt; der Streptococcus zeigte sich als einziger der experimentirten Mikroorganismen bei der hier angewandten Methode der intrarectalen Einspritzung für die Katze pathogen. Er verursachte einen auf den ganzen Darmtractus ausgedehnten Katarrh mit septischen Erscheinungen. Bei dem günstigen Ausfall unserer Experimente mit den Dysenterieamöben haben wir von weiteren Controlversuchen mit Bakterien Abstand genommen.

Zwei weitere Fragen waren interessant genug, um eine Beantwortung zu verlangen: nämlich erstens, wie sich die in den normalen Fäces der Menschen vegetirenden Amöben im Katzendarm verhielten, und zweitens, ob die von Kartulis gezüchteten Amöben, die wir für nichts Anderes als Strohamöben ansehen konnten, auch im Stande waren, einen ähnlichen Process bei Katzen zu erzeugen, wie die echten Amöben der Dysenterie.

Wie schon oben bemerkt, ergaben zwei Versuche (Katze I und XIII), die die erste Frage, und acht (Tabelle III B), die die zweite Frage zum Gegenstand hatten, nur negative Resultate. In beiden Fällen wurde dafür Sorge getragen, dass die Menge und Beschaffenheit des zur Einspritzung verwendeten Materials eine möglichst günstige war. Im letzteren Fall konnten wir uns sogar der von Kartulis erhaltenen Originalculturen bedienen. Die Sätze, die aus diesen Versuchen zu folgern sind, lauten:

I. Die Amöben der normalen menschlichen Fäces unterscheiden sich von denen der dysenterischen Entleerungen durch den Mangel eines pathogenen Effects gegenüber Katzen.

II. Die aus Strohinfus gezüchteten Amöben weichen auch dadurch von den Dysenterieamöben ab, dass sie im Katzendarm gänzlich unschädlich sind.

Wie die abweichenden Resultate Kartulis', der ja mit seinen „Reinculturen" von Amöben die typische Dysenterie der Katzen erzeugt haben will, zu Stande gekommen sind, können wir uns nicht erklären. In der Beschreibung des Processes selbst stimmen wir sowohl mit Kartulis als mit Kovács im Wesentlichen überein. Eine Beobachtung, die letzterer Autor gemacht hat, ist insofern interessant, als sie beweist, dass die Dysenterieamöben unter günstigen Verhältnissen auch bei der Katze tief in das Gewebe der Submucosa eindringen können. Es handelt sich dabei um Complication der Amöbeninfection mit Sublimatintoxication und Kothstauung. Das mikroskopische Bild, das in der Tiefe der Submucosa grosse Mengen von Amöben neben reichlichen Bakterien zeigte, ähnelt demjenigen, das man beim Menschen beobachtet, sehr.

Ueber die Versuche, die wir an anderen Thieren angestellt haben, können wir uns kurz fassen. Sie betrafen zwei egyptische Springmäuse, drei Meerschweinchen, drei Hunde und einen Affen. Stets wurde derselbe Modus der Infection gewählt wie bei den Katzen, nur traf die Verschliessung des Afters durch die Naht bei den kleineren Thieren auf zu grosse Schwierigkeiten, als dass sie hätte regelmässig ausgeführt werden können. Diese letzteren sind auch deswegen nicht geeignet, weil sie wegen der geringen Capacität ihres Darmes Material erfordern, das sehr reich ist an Amöben. Bei einem Meerschweinchen war der Befund ein derartiger, dass man an eine Reproduction der Amöben hätte glauben können. Jedoch unterschieden sich dieselben durch ihre ausserordentliche Kleinheit von den echten Dysenterieparasiten.

Dass die Hunde nicht gänzlich als Versuchsthiere zu verwerfen sind, folgt schon aus dem einen gelungenen Experiment von Lösch, einmal haben auch wir eine unzweifelhafte Vermehrung der Amöben im Hunde-

darm beobachtet — die Infection war mit amöbenhaltigem, sonst sterilem Eiter erfolgt —, aber der Zustand wurde bald wieder ein völlig normaler. Bei den übrigen Thieren, einschliesslich des Affen, wurde nie ein positives Resultat erzielt.

X. Schlussbetrachtungen über das Verhältniss der Amöben zur Pathogenese der Dysenterie und des Leberabscesses.

Durch die im Vorstehenden berichteten Untersuchungen ist festgestellt, dass die in Egypten einheimische Dysenterie durch das Vorkommen von Amöben mit bestimmten morphologischen und biologischen Eigenschaften charakterisirt ist. Dieselben unterscheiden sich von ähnlichen, an manchen Orten recht häufigen Bewohnern normaler menschlicher Fäces wesentlich durch ihre pathogene Wirkung bei Menschen und Thieren (Katzen). Die erstere wird bewiesen durch die Fähigkeit der Amöben, tief in die Gewebe der Darmwand und über jene hinaus vorzudringen, die letztere ist besonders durch Experimente sichergestellt, bei denen in Ermangelung von Reinculturen der Amöben bakterienfreier, amöbenhaltiger Eiter von Leberabscessen zur Erzeugung einer künstlichen Dysenterie verwendet wurde. Wir sind wohl berechtigt, die pathogene Amöbenart von der nicht infectiösen durch besondere Namen zu unterscheiden: nennen wir die erstere Amoeba dysenteriae, die zweite Amoeba coli.

Festgestellt ist ferner, dass die Dysenterieamöben stets in Begleitung von Bakterien auftreten, die zwar nicht specifisch sind, aber pathogene Eigenschaften besitzen. Beide Arten von Mikroorganismen erleichtern sich wohl gegenseitig ihr Fortkommen, wenn auch die Amöben als primäre Agentien zu betrachten sind.

Der dysenterische Process, der beim Menschen durch gemeinsame Arten von Amöben und Bakterien im Darm bedingt wird, ist zu definiren als ein hämorrhagischer Katarrh mit Ulcerationen, deren Ursprung in eigenthümlichen nekrotisirenden Veränderungen der Submucosa zu suchen ist.

Für die Leberabscesse, die anatomisch keine scharfe Unterscheidung zulassen, gilt eine doppelte Entstehungsweise, je nachdem Amöben an derselben betheiligt sind oder nicht, oder, was vielleicht dasselbe besagt, je nachdem sie dysenterischen oder idiopathischen Ursprunges sind. Auch bei den dysenterischen Leberabscessen sind die Amöben nicht die alleinige Ursache, da fast immer neben ihnen pathogene Bakterien gefunden werden, und zwar ähnliche Bakterien wie sie auch bei den idiopathischen Abscessen vorkommen. Die Amöben spielen hier nicht etwa bloss die Rolle von

einfachen Trägern der Bakterien, sondern entfalten durch ihre Stoffwechselproducte eine deletäre Thätigkeit. An die Stelle der Amöben tritt bei den idiopathischen Leberabscessen eine von klimatischen Verhältnissen bedingte Disposition des Organs zu eitrigen Erkrankungen.

Auf eine Anzahl von streitigen Punkten, die durch weitere Untersuchungen zu erledigen sind, möchten wir die Aufmerksamkeit richten.

1. Besteht zwischen den Amöben des normalen und dysenterischen Stuhles wirklich bloss ein Unterschied in der Virulenz? Eine weitere Differenzirung etwa durch die Cultur wäre sehr erwünscht, ist aber bis jetzt unmöglich.[1]

2. Vorausgesetzt, dass kein anderes unterscheidendes Merkmal existirt, so fragt es sich, ob die Virulenz ein constanter Charakter ist, oder ob dieselbe eventuell verloren und erworben werden kann, ob vielleicht die unschuldigen Amöben der normalen Fäces sich unter Umständen in demselben oder einem anderen Wirth in infectiöse verwandeln können.

3. Auf welche Weise kommt die Einführung der Amöben in den menschlichen Körper zu Stande, und zwar sowohl die der unschuldigen als die der pathogenen? Bis jetzt mangelt es an positiven Beobachtungen über das Vorkommen gleicher Amöben in unserer Umgebung.

Nach den bisherigen ärztlichen Beobachtungen ist es wahrscheinlich, dass die Uebertragung der Amöben im Allgemeinen nicht direct von Mensch auf Mensch stattfindet. Wir haben daher entweder anzunehmen, dass ein vegetatives Zwischenstadium in irgend einem äusseren Medium oder einem anderen Wirthsorganismus besteht, oder dass die Amöben beim Verlassen des menschlichen Körpers in eine Dauerform überzugehen im Stande sind. Bis jetzt haben wir keine sicheren Anhaltspunkte für die eine oder andere Annahme. Für das Vorkommen resistenter Zustände spricht einzig und allein unser Experiment, in dem wir mit dysenterischen Fäces, die der Erstarrungstemperatur ausgesetzt gewesen waren, noch eine Amöbeninfection bewirken konnten. Manche ärztlichen Erfahrungen deuten darauf, dass das Trinkwasser den Transport des Infectionserregers bewirkt.

4. Wenn die Amöben für die Entstehung der Dysenterie unerlässlich sind, so kommen doch die tiefgreifenden Zerstörungsprocesse im Dickdarm stets unter Beihülfe von Bakterien zu Stande. Diese Bakterien sind nicht specifisch, es fragt sich nun

a) ob sie vielleicht stets oder gewöhnlich im Darme des Menschen vorhanden sind. Für die Streptokokken lässt sich diese Möglichkeit be-

[1] Es bedarf ferner der genaueren Feststellung, in welcher Beziehung die von Bälz, Posner, Kartulis bei Blasenleiden und die von Kartulis bei Kiefer-osteomyelitis gefundenen Amöben zu den Dysenterieamöben stehen.

jahen, da auf der Schleimhaut des oberen Verdauungstractus derartige Mikroorganismen in reichlicher Menge zu vegetiren pflegen und ihr Transport in den Dickdarm keinen Schwierigkeiten begegnen dürfte. Streptokokken scheinen auch bei vielen diarrhöischen Zuständen vorzukommen. Dasselbe gilt für typhusähnliche Bakterien. Indessen ist die Identificirung derselben unter einander nicht gestattet. Einige der von uns isolirten Angehörigen dieser Gruppe sind bisher von anderer Seite noch nicht beschrieben worden. Es ist aber möglich, dass sich die verschiedenen Varietäten, soweit es den pathogenen Effect anlangt, gegenseitig vertreten können. Für den Bacillus clavatus liegen die Verhältnisse noch weniger klar. Vielleicht ist dieser Mikroorganismus mit dem Pseudodiphtheriebacillus identisch. Die Angaben über dessen Vorkommen sind aber bisher recht dürftig.

b) Zweitens bestände die Möglichkeit, dass die mit den Amöben gemeinsam operirenden Bakterien nicht regelmässige Bewohner des Darmtractus sind, sondern nur zufällig und ausnahmsweise in denselben hineingelangen.

c) Drittens wäre daran zu denken, dass die betreffenden Bakterien mit den Amöben in Symbiose leben und mit ihnen eingeführt werden. Beide Voraussetzungen (b und c) scheinen wenig für sich zu haben. Die Versuche, die wir mit bakterienfreiem bei Eiter Katzen gemacht haben, lassen sich am ehesten mit der sub a) besprochenen Annahme in Einklang bringen.

5. Wie man sich das Zusammenwirken zwischen Amöben und Bakterien zu denken habe, ist vorläufig nicht mit Bestimmtheit zu sagen, da uns die isolirte Wirkung der Amöben noch nicht bekannt ist. Gerade deswegen ist es zu bedauern, dass die Reincultur der Dysenterieamöben nicht gelungen ist. Für den Augenblick sind wir darauf angewiesen, uns der natürlichen Reincultur dieser Parasiten im Lebereiter zum Studium zu bedienen. Immerhin kann das Substrat, in dem dieselben suspendirt sind, nicht als ein für die pathologischen Wirkungen gänzlich indifferentes betrachtet werden. Wir sind also z. B. nicht berechtigt, aus dem Effect, den die Injection sterilisirten amöbenhaltigen Lebereiters in thierisches Gewebe etwa äussern könnte, auf die specifische Wirkung der Stoffwechselproducte der Amöben zu schliessen.

6. Die erste Entstehung der dysenterischen Geschwüre ist noch nicht genügend aufgeklärt. Weder einer der früheren Autoren noch wir selbst haben gerade beim Menschen den Nachweis erbringen können, wie die Amöben es bewerkstelligen, die Mucosa zu durchsetzen und in die Submucosa, die Stätte ihrer eigentlichen Wirksamkeit, einzudringen. Nur bei der Katze ist es möglich gewesen, die Invasion der Amöben in das Gewebe der Schleimhaut zu verfolgen. Da aber die dysenterischen Geschwüre dieser Thiere einen entschieden anderen Charakter tragen als diejenigen der Menschen, sind wir nicht zu Analogieschlüssen berechtigt.

7. Bei der Dysenterie, wie bei anderen Infectionskrankheiten, haben wir zu fragen, ob die Einführung der Krankheitskeime in den Körper allein genügt, die Erkrankung zu erzeugen. Es wäre denkbar, dass die Dysenterieamöben in derselben Weise, wie es neuerdings für die Cholerabacillen erwiesen ist, unter Umständen, ohne erheblich pathogen zu werden, den Darm der Menschen passiren und sich sogar ohne schlimme Folgen in demselben zu vermehren vermögen. Durch die ärztliche Erfahrung ist es lange festgestellt, dass gewisse Dispositionen, wie Erkältungen, Unregelmässigkeiten des Verdauungsprocesses, die Entstehung der Dysenterie begünstigen. Ohne die letzteren bleiben die virulentesten Amöben vielleicht ohne jede Wirkung. Entweder wirken nun jene disponirenden Einflüsse direct auf die Widerstandsfähigkeit des Darmes ein oder indirect auf die Bakterien, die nothwendiger Weise den Amöben zu Hülfe kommen müssen.

8. Man ist gewöhnt, die Dysenterie als reine Organkrankheit zu betrachten, und betont zum Beweise dafür das Fehlen degenerativer Veränderungen der grossen drüsigen Organe, die bei anderen Infectionskrankheiten beobachtet werden. In unseren Autopsieen haben wir jedoch mehrfach Gelegenheit gehabt, derartige Alterationen zu sehen, z. B. zweimal eine weit vorgeschrittene degenerative Nephritis und einmal eine eigenthümliche Veränderung der Leber. Dieselbe besass nämlich, obwohl die Autopsie nur wenige Stunden nach dem Tode gemacht wurde, ein ausserordentlich morsches Gefüge. Die Drüsensubstanz erschien wie macerirt, sie liess sich ohne Mühe von den Gefässen, die in der Glisson'schen Kapsel verlaufen, trennen. Man dürfte wohl berechtigt sein zur Erklärung dieser Zustände auf Einwirkung toxischer Substanzen, seien sie nun von Amöben oder von Bakterien secernirt, zurückzugreifen.

9. Die Aufklärung der Aetiologie der Leberabscesse lässt noch viel zu wünschen übrig. Ein Mangel besteht namentlich darin, dass wir nicht über Untersuchungen aus den frühesten Stadien der Erkrankung verfügen. Selbstverständlich können die wenigen Streptokokken zum Beispiel, die wir in einigen Leberabscessen gefunden haben, nicht für deren Entstehung verantwortlich gemacht werden. Es müssen dieselben in grösseren Mengen vorhanden gewesen sein. Dieser Nachweis wäre eben noch zu leisten.

10. Für die gegenseitige Abschätzung der Bedeutung von Amöben und Bakterien bei der Pathogenese des Leberabscesses wirkt auch hier wieder der Umstand störend, dass wir keine Kenntniss der isolirten Amöbenwirkung haben. Bei den idiopathischen Abscessen wird die Schwierigkeit noch grösser, da wir hier gänzlich unbestimmte Factoren an Stelle der Amöben vorauszusetzen haben. Für die experimentelle Behandlung dieser Fragen bleibt ein weiter Spielraum.

11. In welcher Weise die Infection der Leber mit Amöben erfolgt, ist noch nicht mit Sicherheit auszumachen. Es käme der Weg durch den Pfortaderkreislauf, die Lymphgefässe, das Peritoneum und die Gallengänge in Betracht. Kartulis spricht sich für den ersten Modus, Councilman und Lafleur für den dritten aus. In den Fällen, in denen multiple Abscesse die Leber durchsetzen, kann es nicht bezweifelt werden, dass das Blut die Uebertragung vermittelt, und zwar entweder durch Einführung der Amöben von den Pfortaderwurzeln in der Darmwand aus, oder wie es in unserer XXVII. Autopsie am meisten Wahrscheinlichkeit hat, durch rückschreitende Infection des Pfortaderstammes von einem primären isolirten Leberabscesse her und nachfolgende embolische Verbreitung. Da die Amöben der Darmgeschwüre öfters in Blutgefässen angetroffen werden, liegt es nahe genug, auf die letzteren als Transportwege zu recurriren. Noch viel häufiger freilich finden sich die Amöben in den Lymphspalten und Lymphgefässen der Darmwand. Dass sie mit der Lymphe in die nächsten Drüsen gelangen können, ist sehr wahrscheinlich. Gesehen haben wir sie nur einmal in der Umgebung einer dem Darm benachbarten Lymphdrüse. Einigermassen complicirt erscheint uns aber die Weiterwanderung von hier aus auf dem normalen Lymphwege nach der Leber. Die Amöben müssten eine ganze Reihe von Drüsen passiren und dann noch eine Strecke weit in die Lymphbahnen der Leber aufwärts dringen. Viel einfacher ist der Transportmodus, dem Councilman und Lafleur das Wort reden, nämlich der durch die Peritonealhöhle hindurch. Auf diese Weise fände die oberflächliche Lage der Leberabscesse, die Vorliebe derselben für den rechten Leberlappen ihre natürliche Erklärung. Ein Fall von Peritonitis, in dem die beiden amerikanischen Autoren die Amöben innerhalb des Exsudates angetroffen haben, beweist jedenfalls, dass sie auf diesem Nährboden zu vegetiren vermögen.

Viertens bestände noch die Möglichkeit der Einwanderung unserer Parasiten durch die Gallenwege. Fast mit Nothwendigkeit kommen wir zu diesem Merkmal, wenn wir die primäre Entstehung von Leberabscessen durch Amöben zugeben.

12. Es ist in der That schon von einem der ersten und gründlichsten Erforscher der Pathologie des Leberabscesses und der Dysenterie, von Annesley, die Ansicht vertreten worden, dass beide Affectionen eine und dieselbe Ursache hätten und dass nicht einfach der Leberabscess eine Folge der Dysenterie wäre, sondern ebenso gut Dysenterie als Folge oder Begleiterscheinung des Leberabscesses auftreten könnte. Morehead bestätigt mit seiner grossen klinischen Erfahrung die Thatsache dieses wechselnden Verhältnisses zwischen Ruhr und Leberabscess, wenn er auch nicht die gleiche Ursache für beide Erkrankungen postulirt.

So gut auch diese Lehre klinisch begründet erscheint, so fehlt es doch bisher an einer sicheren Beobachtung, durch die die primäre Entstehung eines durch Amöbenbefund charakterisirten Leberabscesses bewiesen würde. Kartulis leugnet sogar direct diese Möglichkeit. Uns steht ein Fall zur Verfügung (XXVIII. Autopsie), der nach der sorgfältig aufgenommenen Anamnese und der Untersuchung des Leberabscesses zu urtheilen, in diese Kategorie gehörte. Allerdings ist das Ergebniss der Autopsie nicht ganz eindeutig, da im Dickdarm einige schiefrig pigmentirte Narben gefunden wurden, die auf eine vor geraumer Zeit überstandene Dysenterie konnten schliessen lassen, während anamnestisch das Vorhergehen einer solchen geleugnet wurde. Ob dieser Process im Darm älter gewesen ist, als der bestehende Leberabscess oder gar als der vor 20 Jahren voraufgegangene Abscess, war natürlich nicht aus dem anatomischen Befunde zu entscheiden. Nach der Angabe des Patienten wäre auch ein anderer Fall (XXVII. Autopsie) als ein solcher von primärer Entstehung des Leberabscesses mit nachfolgender Dysenterie aufzufassen. Jedenfalls verdient diese Frage eine weitere Behandlung.

XI. Verschiedene Formen der Dysenterie.

1. Die Vorstellung, dass unter dem Namen Dysenterie — wir sprechen hier immer, wenn das Gegentheil nicht ausdrücklich betont wird, nur von der eigentlichen oder primären Dysenterie — verschiedene Krankheiten bezeichnet werden, ist nicht neu. Erstlich hat schon das nach Ort und Zeit ungleiche Auftreten der Dysenterie Gelegenheit gegeben, eine sporadische, epidemische und endemische Form derselben zu unterscheiden. Auch ohne dass man sich in der Lage sah, wesentliche Differenzen des Krankheitsprocesses selbst aufzustellen, hat man aus dem verschiedenen Auftreten auf eine Verschiedenheit des Krankheitsagens geschlossen. Heutzutage, wo wir die Natur der Krankheitserreger in vielen Fällen besser kennen, kann von der Berechtigung einer solchen Folgerung nicht mehr die Rede sein. Wir können mit Gewissheit sagen, dass der Abdominaltyphus, ob er nun sporadisch, epidemisch oder endemisch vorkommt, ätiologisch immer derselbe ist, obwohl wir durchaus noch nicht im Stande sind, in jedem Falle anzugeben, wie sich das sporadische, epidemische oder endemische Auftreten dieser Krankheit erklärt. Etwas anders liegt die Sache für die Cholera. Hier wusste man, schon bevor man den Kommabacillus kannte, die sporadischen Fälle der Cholera asiatica von der Cholera nostras zu unterscheiden und führte die epidemische Cholera Europas auf die endemische Seuche Indiens zurück. Bei der

Dysenterie liegen die Verhältnisse bis jetzt noch nicht so klar, wie bei den genannten Krankheiten. Indessen werden wir im Folgenden doch eine Reihe von Anhaltspunkten kennen lernen, die uns gestatten, über die Frage, ob die sporadische, endemische und epidemische Ruhr zusammengehören oder nicht, ein begründetes Urtheil abzugeben.

2. Eine Eintheilung der Ruhr nach ätiologischen Principien ist auch vielfach und schon vor längerer Zeit versucht worden. In der Einleitung dieser Arbeit wurde angedeutet, dass früher, als noch nicht exact begründete Vorstellungen über die Natur der Infectionserreger existirten, die Dysenterie von sehr vielen Autoren als einfach locale Erkrankung aufgefasst wurde, die durch gewöhnliche Ursachen, wie rheumatische Einflüsse (Erkältung), Obstipation, reizende Ingeste hervorgerufen werden konnte. Da nun aber unter gemeinen Verhältnissen die tiefgehende Affection des Dickdarmes, welche den Ruhrprocess charakterisirt, durch ähnliche Ursachen nicht hinreichend erklärt wird, nahm man seine Zuflucht zu dem Auskunftsmittel der individuellen Disposition. Eine solche sollte zum Beispiel durch das Vorhandensein eines chronischen Reizzustandes, eines alten Schleimhautkatarrhs, durch Schwächezustände des Organismus, durch neuropathische Anomalien gegeben sein. Wenn diese Theorie als die für die Entstehung der Ruhr allein gültige hingestellt wird, so kann es keinem Zweifel unterliegen, dass sie den bestehenden Verhältnissen nicht gerecht wird. Wir sind zum Mindesten in der Mehrzahl der Fälle, wozu namentlich die epidemischen und endemischen Erkrankungen gehören, auf ein specifisches Krankheitsagens hingewiesen. Eine grosse Zahl von Forschern hat dies Bedürfniss auch anerkannt, indem sie ein Miasma oder ein Contagium als bewegende Ursache zuliessen. Für die Uebertragbarkeit der Ruhr existiren in der Litteratur unzweifelhafte Zeugnisse, sehr zahlreiche sogenannte Beweise für dieselbe halten andererseits die Kritik nicht aus. Wir stehen auf dem Standpunkte, dass ein sicherer Fall von Contagion für die Infectiosität einer Krankheit, d. h. für das Vorhandensein einer specifischen Ursache, mehr beweist, als eine beliebige Zahl von Fällen, in denen die letztere nicht sichtbar ist. Dass nebenbei die individuelle Disposition eine gewisse Bedeutung für das Haften des Krankheitsstoffes haben mag, sind wir durchaus nicht geneigt zu bezweifeln. Die in tropischen Klimaten gemachten Erfahrungen sprechen durchaus dafür. Ob aber diese Disposition in einer speciellen Beschaffenheit der Säfte im Allgemeinen oder bestimmter Organe im Besonderen besteht, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Gerade bei der Beurtheilung der Tropenkrankheiten darf ferner nicht ausser Acht gelassen werden, dass es oft nicht der Annahme einer inneren Disposition bedarf, sondern dass vielleicht schon die Verschieden-

heit der Lebensweise, der Sitten und Gewohnheiten zur Erklärung der zwischen den Individuen beobachteten Differenzen genügt.

Bei aller Betonung des infectiösen Charakters der Dysenterie im Allgemeinen kann zugegeben werden, dass für manche sporadische Ruhrfälle die Existenz einer infectiösen Ursache nicht durchaus nothwendig erscheint. Die senile Gangrän, die Decubitalschäden sind nicht durch specifische pathogene Mikroorganismen veranlasst. So wäre es denkbar, dass Gefässveränderungen und nervöse Anomalien im Dickdarm schon bei Einwirkung gewöhnlicher Noxen zu tiefgreifenden nekrotisirenden Processen und weiter zu ulcerativer Dysenterie führen könnten. Vielleicht gehört die Ruhr, zu der nach Virchow die Geisteskranken disponirt erscheinen, in diese Kategorie. Mit nutritiven Gewebsstörungen beginnen ebenfalls diejenigen dysenterischen Erkrankungen, die auf mechanische Ursachen (Darmstenose) zurückzuführen sind, und ebenso die durch Gifte (Quecksilber, Arsen, Aetzmittel) hervorgerufenen Dickdarmaffectionen, die klinisch und anatomisch oft von wahren Dysenterieen nicht zu unterscheiden sind, aber da, wo man die Ursache kennt, nicht als solche bezeichnet werden. Es ist nicht auszuschliessen, dass es noch andere unbekannte, vielleicht organische Giftstoffe giebt, die ähnliche Erkrankungen bedingen. Die gewöhnlich bei Genuss unreifen Obstes, verdorbener Speisen, schlechten Wassers auftretenden Producte dürften solche Gifte wohl nicht enthalten, obwohl von jeher gerade diese Dinge für die Entstehung der Ruhr verantwortlich gemacht worden sind.

In den eben genannten Fällen, wo die primäre Ursache der Erkrankung durch innere nutritive Störungen der Gewebe gegeben ist, findet regelmässig eine secundäre Einwanderung von Mikroorganismen statt; unter ihnen sind sowohl saprophytische wie pathogene vertreten, gerade wie in dem oben citirten Beispiel des Decubitus. Die pathogenen können dann unter günstigen Bedingungen direct zu Complicationen führen, denen man eine infectiöse Natur vindiciren muss (metastatische Eiterungen, Thrombophlebitis).

Wenn wir oben den Satz vertreten haben, dass die Dysenterie im Allgemeinen als Infectionskrankheit zu betrachten ist, so geschah das wesentlich aus allgemeinen Gründen der Analogie. Der Nachweis der Infectionserreger ist bisher nur in einer beschränkten Zahl von Fällen zu führen. Für die japanische Ruhr scheint derselbe durch Ogata mit Wahrscheinlichkeit geliefert zu sein. Durch die vorliegenden Untersuchungen, die auf den Vorarbeiten von Koch, Kartulis, Councilman und Lafleur fussen, halten wir auch den Beweis für erbracht, dass die primären Erreger der tropischen, egyptischen oder, wenn man will, der Amöbendysenterie eben diese Amöben sind, dass letztere aber ihre verderbliche Thätigkeit erst in Verbindung mit Bakterien entfalten.

In der Einleitung wurde aber schon darauf hingewiesen, dass für gewisse Formen von Dysenterie die Betheiligung sowohl der Amöben als der Ogata'schen Bacillen sicher ausgeschlossen erscheint, wir können also, auf diesem negativen Grunde fussend, vom ätiologischen Standpunkte aus mindestens eine dritte Kategorie von Dysenterie aufstellen, haben freilich keine Veranlassung uns auf diese Zahl zu beschränken. Als positive Befunde könnten diejenigen gelten, in denen theils Kokken, theils Bacillen in der Tiefe des erkrankten Darmes oder in den inneren Organen nachgewiesen wurden. Die Berücksichtigung der von uns gefundenen Thatsache, dass ganz ähnliche Bakterienarten bei der Amöbendysenterie als secundäre Eindringlinge gefunden werden, wird uns vor voreiligen Schlüssen bewahren. Wir sind vorläufig der Ansicht, dass das Studium der Dysenterie, speciell der epidemischen und sporadischen Form, ganz von vorne angefangen werden muss, um zu sicheren Folgerungen zu berechtigen.

3. Vom klinischen Gesichtspunkte aus hat man die Dysenterie ebenfalls einer Eintheilung unterzogen. Die Symptomatologie im Einzelnen, die Dauer der Erkrankung, ihre Schwere, die Verschiedenheit der Complicationen sind in diesem Sinne verwerthet worden. Das negative Urtheil von hervorragenden Kennern der Krankheit, das genaue Studium der Litteratur und unsere beschränkte eigene Erfahrung berechtigt uns zu dem Satze, dass sich auf diesem Wege keine sicheren Kriterien zur Aufstellung verschiedener Krankheitsformen ergeben. Allgemein zugegeben wird, dass der bekannte Symptomencomplex: Kolikschmerzen, schleimig-blutige Entleerungen, Tenesmus, sich bei den sporadischen, endemischen und epidemischen Formen jederzeit und unter jedem Breitengrad wiederholt, dass aber ab und zu das eine oder andere dieser Symptome im Stich lässt. Wir haben ferner die Beschreibungen, die von makro- und mikroskopischer Beschaffenheit der Stühle handeln, verglichen, ohne irgendwelche durchgreifende Differenzen zu finden. Von dem Befund specifischer Organismen sehen wir natürlich ab.

Wenn nun aber auch kein einzelnes Symptom angeführt werden kann, das eine specielle Form der Ruhr etwa charakterisirte, so wird doch von mehreren Seiten die Ansicht vertreten, dass der allgemeine klinische Verlauf eine Unterscheidung verschiedener Dysenterieformen rechtfertige. Namentlich Lutz glaubt die durch Amöben verursachte Erkrankung besser als eine chronische Enteritis, die schwer oder gar nicht heilbar sei, bezeichnen und sie dadurch in einen Gegensatz zu den acuten Formen setzen zu dürfen. Wir können auf Grund unserer eigenen Erfahrung dieser Meinung durchaus nicht beipflichten. Es giebt acute Fälle von Amöbendysenterie, die in wenigen Tagen oder Wochen verlaufen, ferner protrahirte und schliesslich sehr chronische Fälle, die viele Monate andauern

können.[1] Wie die Dauer, so ist auch die Schwere der Erkrankung erheblichen Schwankungen unterworfen. Sowohl die acuten als die chronischen Fälle können heilen oder zum Tode führen. Unter den von uns gemachten Autopsieen betreffen einige Individuen, die einer zwei bis drei Wochen währenden Erkrankung erlegen sind. Im Ganzen gilt freilich als Regel, dass die chronischeren Fälle, weil sie schliesslich zu einem extremen Säfteverlust führen, die schlechtere Prognose geben. Für die wahrscheinlich nicht durch Amöben verursachte epidemische und sporadische Ruhrform bestehen ähnliche Verhältnisse; immerhin folgern wir aus einigen Beschreibungen, dass der tödtliche Ausgang bei der epidemischen Dysenterie unseres Klimas schon nach kürzerer Krankheitsdauer, d. h. nach 1 bis 2 Wochen einzutreten pflegt. Die Mortalitätsziffern bei der Ruhr variiren in den einzelnen Statistiken sehr erheblich, es giebt Epidemieen, die mit einer solchen von 33 Procent verlaufen, wie die aus Prag von Finger beschriebene; andererseits fielen bei der von Maggiora in Oberitalien beobachteten Seuche auf 2000 Erkrankungen nur drei Todesfälle. Für die in heissen Klimen endemisch vorkommende Dysenterie werden Zahlen angegeben, die in der Mitte zwischen diesen beiden Extremen liegen, ebenso für die Ruhrepidemie des Kriegsjahres 1870/71.

4. Complicationen der Dysenterie sind im Allgemeinen nicht häufig und dann auch nicht constanter Natur. Eine Ausnahme davon macht nur die Ruhr des heissen Klimas, die ausserordentlich häufig mit Leberabscess einhergeht. Nach Woodward, der mit grossem Fleiss die einschlägigen Beobachtungen gesammelt hat, geben wir folgende Zahlen:

In Indien kommen

nach	auf Dysenterie-autopsieen	mit Leberabscess complicirte Fälle
Ballingall	35	4
Annesley	51	26
Waring	259	69
Eyre	118	27
Ranking	140	41
Moore	494	90
Macpherson	293	46
Chuckerbuthy	39	3
Parkes	25	7
Taylor	53	8
Marshall	177	43
Im Ganzen	1684	364

[1] Die sporadisch in unserem nördlichen Klima beobachteten Fälle von Amöbendysenterie scheinen, nach der bisherigen Erfahrung zu urtheilen, freilich immer einen chronischen Verlauf zu haben.

nach	auf Dysenterie-autopsieen	mit Leberabscess complicirte Fälle
In Cochinchina		
Bourgarel et Gayme .	52	13
Julien	108	8
Im Ganzen	160	21
In Algier		
Catteloup	240	47
Vital	761	133
Im Ganzen	1001	180
In Chile		
Murillo	70	21

Woodward noch nicht zugänglich war die Statistik von Bérenger-Féraud, die für Westindien und Senegambien gilt:

Bérenger-Féraud . .	745	183

Unsere eigenen, freilich kleinen Zahlen für Egypten lauten:

Kruse und Pasquale . .	11	4

Für die Vereinigten Staaten von Nordamerica führen wir nur die kleineren, aber einwandsfreien Ziffern von Councilman und Lafleur (Baltimore) an:

Councilman und Lafleur	9	6

Wir haben diese Zahlen, die allerdings auf nicht ganz gleichmässigem Wege gewonnen sind, in extenso wiedergegeben, weil aus ihnen unwiderleglich erhellt, dass in allen Statistiken ohne Ausnahme der Procentsatz der mit Leberabscess complicirten Dysenterie ein recht erheblicher ist. Nur für die von Councilman und Lafleur und von uns angegebenen Fälle ist es freilich absolut sicher, dass unter Dysenterie die durch Amöben verursachte Form verstanden ist, indessen haben wir allen Grund anzunehmen, dass in den übrigen Zusammenstellungen, die aus tropischen oder subtropischen Gebieten stammen, zum Mindesten für die grosse Mehrzahl der Fälle dasselbe Verhältniss gültig ist.

Die Häufigkeit der Complication von Ruhr mit Leberabscess ist natürlich eine geringere, wenn die Zahl der Erkrankungen, nicht die der Todesfälle in Rechnung gesetzt wird, denn die Prognose wird durch diese Complication erheblich verschlechtert. So haben wir unter 57 Fällen von Erkrankung an Amöbendysenterie Leberabscesse nur 6mal beobachtet.

Im starken Gegensatz zu diesem Verhältniss bei der endemischen Ruhr des heissen Klimas steht das, was wir aus den Beschreibungen der epidemischen und sporadischen Dysenterie unserer Gegenden erfahren. In der grossen Epidemie, die Finger aus Prag beschreibt, fand sich trotz der grossen Zahl von 231 Sectionen nicht in einem einzigen Fall die

Complication mit Leberabscess. Ebenso gedenkt Vogt in seiner Monographie der Ruhr, die er in der Schweiz in reichlichstem Maasse zu beobachten Gelegenheit hatte, überhaupt nicht dieser Begleit- oder Folgeaffection. Unter den mehreren Hunderten von Erkrankungen an Dysenterie, die Heubner, Virchow, Seitz und Burkart aus dem letzten deutsch-französischen Kriege beschrieben, fand sich auch kein Fall von Leberabscess.

Woodward hat mit grosser Mühe die wenigen Fälle von Leberabscess gesammelt, die in Europa in Verbindung mit Ruhr beobachtet worden sind. Cheyne berichtet aus einer Dubliner Epidemie des Jahres 1818 von vier Fällen von Leberabscess unter 30 Autopsieen, Louis und Andral beschrieben je einen Fall aus Frankreich; Lyons hat im Krimkriege in 51 Autopsieen von Dysenterie nur einen und Marston unter 48 ebenda erworbenen tödtlichen Dysenterieen nur zwei mit Leberabscess complicirte gesehen. Zwei weitere Fälle von Leberabscess, die in England nach Dysenterie sich entwickelten, werden, wie wir Councilman und Lafleur entnehmen, von Dickenson und Moore berichtet.

In den Vereinigten Staaten von Nordamerika sind die Verhältnisse nicht ebenso leicht zu beurtheilen, theils weil das Klima auch der nördlichen Staaten nicht mit dem unserer Gegenden übereinstimmt, theils weil die Statistiken nicht die im Süden von den im Norden erworbenen Dysenterieen unterscheiden.

Die Fälle von Leberabscess sind im Ganzen betrachtet hier nicht so selten wie in Europa. Aus der Zeit vor dem Bürgerkriege giebt Woodward die Zahlen von Brokaw und Fox wieder, die in St. Louis unter 27, bezw. 30 Autopsieen 22 (!) bezw. 5mal die genannte Complication beobachteten. Für das grosse Sectionsmaterial des Secessionskrieges gelten folgende Ziffern: Unter 108 Fällen acuter „diphtherischer" Dysenterie 7 mit Leberabscess, unter 396 chronischen Dysenterieen 16 mit Leberabscess und unter 166 Autopsieen, bei denen nicht ulcerativer acuter oder chronischer Dickdarmkatarrh gefunden wurde, einer mit Leberabscess. Wir wissen hier nicht, wie viele dieser Fälle sich auf Amöbendysenterie beziehen; dass letztere auch in den nördlicheren Staaten nicht selten vorkommt, folgt namentlich aus Councilman's und Lafleur's Erfahrungen.

Wenn wir Nordamerika aus den oben angegebenen Gründen unberücksichtigt lassen, so könnte man aus dem fast völligen Fehlen des Leberabscesses bei der sporadischen und epidemischen Dysenterie Europas den Schluss ziehen, dass dieselbe von der endemischen, so häufig mit Leberabscess complicirten, ätiologisch verschieden, also sicher nicht auf Amöben zurückzuführen sei. Diese Folgerung wäre aber aus verschiedenen Gründen nicht gerechtfertigt.

Erstens wäre die Erfahrung Hlawa's anzuführen, der beim Bericht über 60 Autopsieen von Amöbendysenterie aus Prag des Leberabscesses mit keinem Worte gedenkt. Allzuviel Werth möchten wir hierauf nicht legen, da die Hlawa'schen Beobachtungen bisher von keiner Seite bestätigt worden sind.

Wichtiger ist der Einwand, dass die Entstehung des Leberabscesses an sich von klimatischen Einflüssen abhängig zu sein scheint. Die einstimmige Erfahrung der Autoren lehrt, dass die Europäer, die in tropischen und subtropischen Ländern an Dysenterie erkranken, relativ viel häufiger an der genannten Complication zu leiden haben, als die Eingeborenen. Was wir in Egypten gesehen haben, entspricht dem durchaus. Wie gross die Unterschiede sind, folgt daraus, dass Griesinger in Cairo unter 186 Fällen von primärer Ruhr bei Eingeborenen nur zweimal Leberabscess gesehen hat. Weiterhin spricht für die Bedeutung des klimatischen Einflusses die Thatsache, dass auch, abgesehen von Dysenterie, Leberaffectionen und im Besonderen die Abscedirung dieses Organes ausserordentlich häufig sind, speciell wieder unter den europäischen Einwanderern. Wie wir aus unserer Erfahrung, die mit derjenigen Kartulis' harmonirt, schliessen müssen, wird diese Art der Leberabscesse nicht durch Amöben verursacht, es ist also mit Wahrscheinlichkeit die eitrige Erkrankung der Leber nicht als ein specifischer Effect der letzteren anzusehen, vielmehr dürfte es das Klima sein, das die Widerstandsfähigkeit des Organs gegenüber verschiedenen von aussen kommenden Schädlichkeiten herabsetzt. Dieser Standpunkt wird schon von älteren Autoren vertreten, die von der Natur der in Betracht zu ziehenden infectiösen Krankheitsursachen noch Nichts kannten. Der Aufklärung bedürftig ist eine Beobachtung, die von Gluck gemacht worden ist. Danach hätten wir als einzige Gegend in Europa, wo Leberabscess in auffallender Häufigkeit als Complication der Dysenterie (16mal unter 28 Fällen) erscheint, Rumänien zu betrachten. Nach dem Autor erklärte sich dieser Umstand dadurch, dass die Leber in allen jenen Fällen schon durch Malaria erhebliche pathologische Veränderungen (Cirrhose oder Amyloid) erlitten hätte.

5. Im Anschluss an die Discussion der Bedeutung, welche den Differenzen im klinischen Bilde der Ruhr für eine Aufstellung besonderer Formen zukommt, mag noch auf einen Gesichtspunkt hingewiesen werden, von dem aus man geneigt sein könnte, ätiologisch verschiedene Arten der Dysenterie anzunehmen, nämlich auf das Verhalten der letzteren gegenüber therapeutischen Mitteln. In der That ist behauptet worden, dass es fast wie für die Malaria im Chinin, so für die Tropenruhr in der Ipecacuanha ein Specificum gäbe; mit anderen Worten: es wäre

darnach das Alkaloid der Brechwurzel für die Dysenterieamöben ein ähnliches Gift wie das der Chinarinde für die Malariaplasmodien. Leider sind die Praktiker, was die Wirkung der ersteren anlangt, nicht in der wünschenswerthen Uebereinstimmung unter einander, so dass wir auf diese Momente für die Charakterisirung der Tropenruhr kein grosses Gewicht legen können.

6. Die letzte Instanz, die zur Entscheidung der Frage nach der Existenz verschiedener Formen der Ruhr angerufen werden kann, bildet die pathologische Anatomie dieser Affection. Freilich ist damit, dass die anatomische Uebereinstimmung zweier Processe bewiesen wird, noch nicht über die ätiologische Gleichheit derselben entschieden. Wir kennen jetzt mit Sicherheit einzelne Erkrankungen, z. B. die Cholera, die trotz aller Gleichartigkeit der pathologischen Veränderungen von differenten Agentien verursacht wurden. Andererseits bestände die Möglichkeit, dass auch anatomisch differente Processe von einem und demselben Krankheitserreger erzeugt würden. Indessen lässt sich bis jetzt hierfür noch kein einwurfsfreies Beispiel beibringen. In zweifelhaften Fällen kann die Verschiedenheit auf Schwankungen in der Virulenz, in der Menge des Infectionsstoffes, auf Ungleichheit der Eintrittspforte derselben, auf einer ungleichen Disposition der ergriffenen Individuen beruhen oder ist gar nur scheinbar in Folge einer verschiedenen Dauer der verglichenen Processe. Wo es sich aber um eine grössere Zahl von wesentlich unter den gleichen Bedingungen erfolgten Krankheitsfällen handelt, kann man auch immer von einem anatomischen Typus der betreffenden Infection sprechen. Ist es nun möglich, für die Dysenterie eine Anzahl solcher Typen aufzustellen, um darauf die Annahme verschiedener Formen dieser Krankheit zu stützen?

Rokitansky, dessen Darstellung lange Zeit massgebend gewesen ist, beschreibt unter dem Namen des dysenterischen einen Zustand, der auf exsudative und nekrotisirende Veränderungen von verschiedener Intensität zurückzuführen ist. Eine Hauptrolle spielen bei ihm die croupösen Exsudate, die in Form von Pseudomembranen der Schleimhaut aufsitzen.

Neben diesen flächenhaften Veränderungen bestehen solche der Solitärfollikel, die einer acuten Vereiterung mit folgender Exulceration unterlagen.

Dieser letztere Process findet sich nach Rokitansky auch idiopathisch nur von einem symptomatischen Katarrh begleitet, er wird als Follicularverschwärung von der eigentlichen Dysenterie getrennt.

Dieser Darstellung Rokitansky's entspricht die Beschreibung, die Finger von einer während der Jahre 1846—1848 Prag verheerenden Epidemie giebt. Er scheidet auch seinerseits die eigentlichen dysenterischen — „croupösen" — Veränderungen von der Follicularvereiterung, wenn er

auch zugiebt, dass beide meist nebeneinander vorkommen. Die letztere anatomische Form stellt ein, wo sie isolirt vorkommt, mehr chronisches Leiden vor, während die ersteren einen acuten Verlauf der Krankheit bewirken. Obwohl der Verfasser sich über die Aetiologie nicht klar auslässt, erhält man den Eindruck, dass er eine einheitliche Krankheitsursache für die anatomisch differenten Processe annimmt.

Bamberger steht durchaus auf dem Standpunkte Rokitansky's. R. Virchow's erste Darstellung des dysenterischen Processes ist schon von der Rokitansky's verschieden. Nach ihm beginnt jede Ruhr unzweifelhaft als einfache katarrhalische Affection, die — durch die Anwesenheit von Zersetzungsmaterial — zur eigentlichen Ruhr gesteigert wird. Letztere ist nur nicht durch croupöse Exsudation, sondern durch einen diphtherischen Process charakterisirt, der dem bei der Diphtherie des Rachens anatomisch entspricht.

Ausführlicher verbreitet sich Virchow über seine Auffassung der Dysenterie bei Besprechung der im Kriegsjahre 1870/71 herrschenden Epidemieen. Nach ihm ist letztere eine ätiologisch und symptomatologisch einheitliche specifische Erkrankung, ohne dass doch ihre anatomischen Grundlagen einen specifischen Charakter trügen. Letztere bestehen einerseits in katarrhalischen Veränderungen, deren letztere Consequenz die Vereiterung der Solitärfollikel und Bildung folliculärer Geschwüre darstellt; andererseits in diphtherischen Infiltrationen der Darmwand. Wenn die abgestorbenen Theile zur Abstossung gelangen, so hinterbleiben, wo es sich um flächenhafte Infiltration handelte, meist flache, unregelmässige Geschwüre, wo dagegen die Diphtherie die Solitärfollikel ergreift, kleine runde, tiefe Substanzverluste. Nie findet sich hier die Unterminirung der Ränder, durch welche die katarrhalischen (folliculären) Geschwüre, auch wenn sie durch Weitergreifen des Eiterungsprocesses nicht mehr so deutlich den Anfangspunkt ihrer Entstehung erkennen lassen, ausgezeichnet bleiben.

Das Material, über das Virchow verfügte, wurde von Weissenfels in einer Arbeit über Diphtherie des Darmes theilweise gesammelt. Aus den Sectionsberichten des Berliner pathologischen Instituts stellte letzterer Autor 36 Fälle diphtherischer Dysenterie zusammen. Später beschrieb Virchow selbst noch eine Ruhrepidemie, die er im Jahre 1875 zu beobachten Gelegenheit hatte. Die Befunde dieser neuen 36 Fälle deckten sich mit seinen früheren.

Zum Theil offenbar schon durch die Virchow'sche Darstellung beeinflusst war die Beschreibung, die Vogt in seiner Monographie der Ruhr gab. Der Verfasser theilt das ihm vorliegende, jedenfalls recht bedeutende Sectionsmaterial von Dysenterieen in drei Classen. Die erste umfasst die

katarrhalische Ruhr, die, ausser durch die Oberflächenaffection, durch die eitrige Erkrankung und Ulceration der Solitärfollikel bedingt ist. Die Geschwüre sind rund, tief und bleiben gewöhnlich hanfkorn- bis erbsengross. Dieser Befund ist am häufigsten bei der sporadischen und der chronischen Ruhr. Die zweite Gruppe, die der croupösen oder diphtheritischen Formen, enthält die grosse Masse der epidemisch verlaufenden Dysenterieen. Bei geringerer Intensität des Processes finden sich kleine, schuppige, warzige Beläge, die unbedeutende Substanzverluste bedingen; greift der Process tiefer, so können Geschwüre, die sogar die Muscularis auf weite Strecken hin freilegen, resultiren. Follicularaffectionen gehen oft nebenher. Drittens folgt die brandige Ruhr, bei der Verfasser die brandige Erweichung, die sphacelöse Zerstörung und den trockenen Brand unterscheidet. Die Grenzen zwischen dieser dritten und der zweiten Form sind offenbar wenig scharf.

Heubner, der wie Virchow Gelegenheit hatte, die Epidemie des Kriegsjahres 1870/71 zu studiren, weicht in seinen Resultaten von letzterem ab. Auf Grund des von E. Wagner erhaltenen Befundes bei fünf Autopsieen lässt er weder die folliculäre noch die diphtherische Affection eine Rolle spielen, sondern spricht von einer phlegmonösen Entzündung der Darmwand, die, wie an der äusseren Haut einerseits zu Gangrän, andererseits zu Abscessen führe. In seiner einige Jahre später gegebenen zusammenfassenden Darstellung der Dysenterie hat Heubner die eben wiedergegebenen Ansichten modificirt. Er unterscheidet jetzt zwei anatomische Formen von Ruhr, die zwar auch rein, aber gewöhnlich combinirt vorkommen. Die erste besteht in einer serös-eitrigen Entzündung und ist identisch mit der katarrhalischen Ruhr Virchow's, bezw. der Follicularverschwärung Rokitansky's und Bamberger's. Geschwüre entstehen durch oberflächliche Erosionen der Schleimhaut und circumfolliculäre Eiterung mit nachfolgender Ausstossung des Follikels. Die zweite Form der Dysenterie ist diejenige mit faserstoffigem Exsudat, die diphtherische Ruhr Virchow's und die brandige Ruhr der älteren Autoren. Die Infiltration der Schleimhaut und Submucosa führt nämlich zum Brandigwerden dieser Theile.

Auch Seitz machte seine Beobachtungen an dem aus dem Kriege stammenden Material von Dysenterieen. In der Beschreibung des anatomischen Verhaltens richtet er sich nach der Virchow'schen Darstellung. In dem Burkart'schen Bericht, der ebenfalls auf den Erfahrungen des Kriegsjahres fusst, findet sich nur ein kurzer Hinweis auf den anatomischen Charakter derselben. Verfasser spricht nur von diphtherischer Ruhr.

Rajewsky hatte das grosse Sectionsmaterial des Strassburger pathologischen Institutes zu seiner Verfügung, das, wie man wohl annehmen kann, zum grössten Theile durch die während und nach dem Kriege herrschende Ruhrepidemie geliefert worden war. Den diphtherischen Process im Darmcanal, den Verfasser allein behandelt, charakterisirt er in folgender Weise: der Diphtherie geht immer eine katarrhalische Affection vorher, ihr Beginn wird durch die Ablagerung eines fibrinösen Exsudats sowohl in als auf der Schleimhaut gekennzeichnet. Weiterhin folgt das Absterben des Schleimhautgewebes und ihre Umwandlung in eine körnige eiweisshaltige Masse. Zu gleicher Zeit erscheint in dem veränderten Gewebe eine hyaline Metamorphose der Blutgefässe.

Auch die späteren deutschen Autoren acceptiren fast ohne Ausnahme die Virchow'sche Terminologie. Besser beobachtete 1884 in Dorpat eine grössere Epidemie diphtherischer Ruhr. Schäfer konnte aus den Würzburger Sectionsprotokollen 69 Fälle epidemischer Dysenterie sammeln; ausser vier Malen, in denen sich nur ein „diffuses hämorrhagisches Schleimhautödem" vorfand, bestand hier immer Diphtherie des Dickdarmes.

Birch-Hirschfeld unterscheidet erstens eine katarrhalische Dysenterie mit flachen Nekrosen, die aus einem kleienartigen Stratum nekrosirten Epithels bestehen, und mit Follicularulcerationen; zweitens die eigentliche diphtherische Form, bei der die Nekrose tiefer greift. Die Epithel- und Drüsenschicht ist hier in eine feinkörnige, theils homogene, theils von kernlosen Schollen gebildete Masse umgewandelt; daran schliesst sich eine dichte Infiltration des Mucosagewebes durch Rundzellen und häufig durch reichliche rothe Blutkörperchen, während in der Submucosa ein dichtes fibrinöses Netzwerk nachzuweisen ist.

Orth trennt die diphtherischen Processe bei der Dysenterie von den Follicularulcerationen, welche letztere er einer sehr eingehenden Beschreibung unterzieht.

Nach Ziegler kann man eine katarrhalische und diphtherische Ruhr unterscheiden, es bestehen jedoch vielfache Uebergänge zwischen beiden. Die Differenzen betreffen mehr die Intensität des Prozesses als dessen Wesen selbst.

Klebs spricht nur von der sogenannten diphtherischen Dysenterie, deren Namen er übrigens als wenig dem Wesen der Veränderung entsprechend bezeichnet, weil sehr häufig jegliche fibrinöse Exsudation dabei fehle. Im übrigen weicht seine Beschreibung aber kaum von der gewöhnlichen ab.

Wie aus dieser Wiedergabe der deutschen pathologisch-anatomischen Litteratur über Dysenterie erhellt, herrscht im Grossen und Ganzen

zwischen den einzelnen Autoren eine genügende Uebereinstimmung. Man kann wohl sagen, dass Rokitansky's ursprüngliche Darstellung, von Virchow den wahren histologischen Verhältnissen entsprechend modificirt, durch das ausgedehnte Beobachtungsmaterial aller Späteren eine Bestätigung erfahren hat.

Wenn wir jetzt zur französischen Litteratur übergehen, so fällt sofort die verhältnissmässige Dürftigkeit des pathologisch-anatomischen Materials, auf welches dieselbe gegründet ist, auf. Wo dasselbe etwas reichlicher zur Verfügung steht, da ist es von aussen, d. h. von den Colonieen nach Frankreich importirt. Man sollte glauben, dass dieser Stand der Dinge den Autoren eine gewisse Zurückhaltung in der Beurtheilung der Forschungen anderer Nationen auferlegen sollte, indessen das Gegentheil trifft zu. Derjenige Forscher, der sich in Frankreich am eingehendsten mit den Gewebsveränderungen bei der Dysenterie beschäftigt hat, Kelsch, leistet sich in einer seiner ersten Arbeiten einen heftigen Excurs gegen Virchow und die deutsche Schule, die Dysenterie und Diphtheritis, dank einer fehlerhaften pathologischen Anatomie, mit einander vermengt hätten. Offenbar kennt der Autor die Litteratur, auf die er sich bezieht, nur sehr flüchtig.

Sehen wir uns aber auch das eigene Material an, auf das Kelsch sein Urtheil stützt. Im Ganzen stehen ihm zur Zeit seiner ersten Publication sechs Autopsieen mit Dickdarmläsionen zur Verfügung. Zwei davon betreffen Fälle sogenannter Cochinchina-Diarrhöe, d. h. einer Erkrankung, die durchaus nicht mit der Dysenterie zusammenzuwerfen ist. Wie die erstere klinisch sich von der letzteren durch Fehlen der Kolik, des Tenesmus und der blutigen Stühle, sowie durch ihre jahrelange Dauer unterscheidet, so fehlt auch meist der ulcerative Process im Dickdarm. Kelsch konnte in seinen beiden Fällen eine Degeneration der Schleimhaut, deren Drüsen theilweise durch Granulationsgewebe zur Atrophie gebracht werden, an anderen Stellen zu cystischer Entwickelung gelangten, constatiren. Aehnliche Veränderungen fand er drittens bei einer tuberculösen Lungen- und Darmphthise, die unter Diarrhöe zum Tode geführt hatte. Der vierte Fall betraf eine in Algier erworbene echte Dysenterie, die aber offenbar in Heilung begriffen war und nur durch Complication mit Leberabscess tödtlich geendet hatte. Hier waren in Granulationsbildung befindliche Geschwüre vorhanden. Ein fünfter Fall, der aus dem deutsch-französischen Kriege stammte, soll ähnliche Läsionen gezeigt haben. Die sechste Autopsie war schliesslich die eines Soldaten, der im Laufe von 23 Tagen an Diarrhöe gestorben war. Der Dickdarm zeigte sich namentlich gegen Coecum und Rectum hin tief alterirt; nur Inseln von Schleimhaut waren übrig geblieben, dazwischen war die Sub-

mucosa freigelegt und in Eiterung begriffen. Die Deutung dieses letzteren Falles als einer acuten Dysenterie macht Kelsch selbst sehr zweifelhaft durch die Angabe, dass als wahre Todesursache hier wie bei den oben angeführten chronischen Formen die Atrophie der Drüsenschicht im Ileum, die sich constant finde, anzusehen sei. Dies sind die Thatsachen, auf die Verfasser seine Sätze gründet: die acuten und chronischen dysenterischen Processe der Tropen und Europas sind wesentlich die gleichen und haben mit Diphtherie nichts zu schaffen.

Ziemlich gleichzeitig berichtete Cornil über zwei Autopsieen chronischer Dysenterie — ob sie im Auslande entstanden waren, ist nicht angegeben. In der ersten handelte es sich um kleine Geschwüre follicularer Natur, die durch epitheliale Wucherungen von Seiten der benachbarten Drüsen ausgefüllt waren. Der zweite Fall stimmt mit den ersten beiden von Kelsch beschriebenen überein.

In einer elf Jahre später mit Kiener zusammen gemachten Untersuchung kam Kelsch auf die pathologische Anatomie der Dysenterie zurück. Leider ist ihr Material jetzt kein besseres. Die Verfasser hatten nur zwei Autopsieen zur Verfügung, die beide noch dazu Individuen betrafen, die ihre Krankheit in den Tropen acquirirt hatten. Der erste ist offenbar nicht als typische Dysenterie zu betrachten, da die Darmaffectionen während des Lebens nicht zum Vorschein gekommen waren. Es fanden sich nur oberflächliche Ulcerationen, die einer Loslösung trockener Schorfe ihren Ursprung verdankten. Die Autoren nähern sich in der Auffassung des hier in Betracht kommenden Processes dem Begriffe der Diphtherie entschieden, wenn sie auch noch Vorbehalte machen. Wichtiger ist der zweite Fall, der eine classische Tropendysenterie darstellt. Es befand sich hier eine tiefgehende Zerstörung der Schleimhaut und Submucosa mit Bildung sinuöser Abhebungen der ersteren. Der Vorgang entspricht nach dem Verfasser nicht einer Diphtherie, sondern einer feuchten Gangrän. So geringfügig dies Material auch ist, so genügt es doch schon, um die charakteristische Differenz der tropischen Dysenterie gegenüber der epidemischen Dysenterie unserer Klimate, die freilich von Kelsch und Kiener in keiner Weise durchschaut wird, auffällig zu machen. Bei der diphtherischen Ruhr betrifft die Nekrose ursprünglich die oberflächlichen Theile, die Schleimhaut selbst und ist in der Tiefe jedenfalls weniger ausgedehnt, als an der Oberfläche; umgekehrt ist die Nekrose bei der endemischen Ruhr des heissen Klimas ausgedehnter in der Submucosa. Das Resultat ist hier ein tiefes Geschwür mit unterminirten Rändern, dort ein flacher Substanzverlust. Bei den übrigen französischen Autoren, die ausschliesslich die Dysenterie der Tropen, insbesondere Algiers behandeln, finden sich weitere Belege für diese Verschiedenheit.

Haspel erwähnt nichts von diphtherischen Pseudomembranen, wohl aber Geschwüre, die die Schleimhaut abheben und mit Fetzen submucösen Gewebes am Boden bekleidet sind. Offenbar können damit nicht folliculare Geschwüre gemeint sein, sondern Dinge, die dem oben erwähnten Befunde Kelsch's und Kiener's entsprechen. Die Darstellung Dutroulau's und Fernand Roux' ist eine ähnliche, beide leugnen sogar direct das Vorkommen diphtherischer Beläge. Bérenger-Féraud beruft sich trotz seiner 745 Autopsieen für die grob-anatomische Beschreibung der dysenterischen Läsionen auf Haspel und für die histologische auf Kelsch; auch er will von diphtherischen Processen bei der Tropenruhr nichts wissen; er geht aber mit letzterem Autor weiter, als ihm seine eigenen Erfahrungen zu urtheilen gestatten, indem er die ätiologische, symptomatologische und anatomische Identität der endemischen, epidemischen und sporadischen Dysenterie proclamirt. Folgender Passus, der dem Verfasser dabei entschlüpft, ist zu bezeichnend, als dass er nicht eine Reproduction verdiente: „Cette idée (nämlich die der Diphtherie), née en France, a séduit les Allemands, qui s'en sont emparés avec cet empressement aveugle qu'ils mettent à s'approprier les idées des autres qu'ils croient bonnes, et c'est au développement qu'ils lui ont donné qu'on doit l'obscurité qui pendant trop longtemps a régné sur ce point de l'anatomie pathologique de la dysenterie."

Die englischen Autoren beschäftigen sich auch vorwiegend mit der tropischen Dysenterie, von der sie ja in ihren Colonieen ein reiches Material zur Verfügung haben. Indessen liegen einige ältere Beschreibungen von der in Grossbritannien selbst beobachteten Ruhr vor; soviel sich aus denselben ersehen lässt, hat es sich entweder um die diphtherische oder die mit Follicularvereiterung verbundene katarrhalische Form Virchow's gehandelt. Das möchten wir im Gegensatz zu Councilman und Lafleur auch von der von Cheyne aus Irland beschriebenen Epidemie des Jahres 1818 annehmen. Die allein hierbei auffällige, schon oben erwähnte Thatsache ist, dass unter einer Zahl von 30 Autopsieen vier die Complication der Ruhr mit Leberabscess darboten. Dieser Umstand allein kann uns aber noch nicht bestimmen, diese Fälle als solche von Amöbendysenterie anzuerkennen. Dasselbe gilt für die von Lyons in dem Krimkriege beobachtete Epidemie; die acuten sowohl wie die chronischen Fälle stimmen durchaus mit dem Bilde der diphtherischen bezw. katarrhalischen Ruhr überein, wie wir es aus der Darstellung der deutschen Autoren kennen gelernt haben.

Sehr zahlreich sind die Berichte über die ostindische Dysenterie. Vogt erwähnt in seiner Monographie der Ruhr zwei Darstellungen — die des Engländers Annesley aus Vorderindien und des Holländers Becker

aus Batavia — weil sie von seinen eigenen Befunden ausserordentlich abwichen. Im Gegensatz zu der bei der epidemischen Dysenterie Europas vorhandenen Oberflächenaffection legen jene Autoren den Schwerpunkt auf ein zwischen die Mucosa und Muscularis gesetztes Exsudat. Nach Becker bestände dasselbe mikroskopisch nur aus amorphen, die Grösse der Blutkügelchen 6 bis 8mal überschreitenden Körpern und dehnte sich zu Platten von 6 bis 7 cm Länge aus; seine Erweichung, der die darüberliegende Schleimhaut zum Opfer fiele, schritte von dem Centrum nach der Peripherie zu. Ohne die offenbar mit mangelhaften optischen Hülfsmitteln angestellten Beobachtungen weiter zu zergliedern, legt diese Beschreibung doch den Vergleich nahe mit dem was wir bei der egyptischen durch Amöben verursachten Dysenterie gesehen haben.

Eine der sorgfältigsten Darstellungen der ostindischen Ruhr finden wir bei Morehead. Nach ihm kommt bei den Autopsieen vor: 1. in seltenen Fällen allein ein einfach katarrhalischer Zustand; 2. croupöses Exsudat hat Verfasser nur in einem Falle, der wahrscheinlich mit Darreichung von Calomel zusammenhing, gesehen; 3. häufiger fand sich dagegen, namentlich in chronischen Fällen, bei kachektischen Individuen eine „Granularexsudation" auf der inneren Oberfläche der verdickten Darmwand, wohl nichts anderes als eine Art diphtherischer Verschorfung; 4. Schwellungen der Solitärfollikel sind selten; 5. submucöse Abscesse nur in wenigen Fällen beobachtet; 6. häufiger ein Oedem der Submucosa mit oberflächlicher Gangrän der Schleimhaut: 7. kleine runde Geschwüre sollen weniger von den Sollitärfollikeln als den Lieberkühn'schen Drüsen ausgehen; 8. Geschwüre in allen Grössen entstehen namentlich in querer Richtung, auf der Höhe der Wülste. Die Ränder dieser Geschwüre sind immer stark verdickt, ihr Grund ist entweder durch einen auf der Muscularis aufsitzenden Schorf, oder nach dessen Ablösung durch die Muscularis selbst gebildet. Wir erkennen in dieser letzteren Art der Ulceration unschwer die für die tropische Dysenterie charakteristische wieder, obwohl die Beschreibung nicht alle makroskopisch wichtigen Charaktere erschöpft; absichtlich haben wir aber auch die daneben vorkommenden Alterationen aufgeführt, um dadurch zu belegen, dass der anatomische Befund bei der Ruhr der Tropen ganz erheblich wechseln und zum Theil mit dem der in unserem Klima beobachteten Dysenterie übereinstimmen kann.

Dafür spricht auch der Bericht, den wir Griesinger aus Egypten verdanken. In dem für die Eingeborenen bestimmten Hospital in Kairo konnte er während zweier Jahre 96 primäre Dysenterieen beobachten. Zehn davon boten weder Ulcerationen noch oberflächliche Exsudate dar. zehn andere zeigten zwar keine Geschwüre, aber diphtherische Ver-

änderungen, 24 gehörten der gangränösen Form an, alle übrigen wiesen geschwürige Processe neben katarrhalischen oder diphtherischen Alterationen auf. Die Ulcerationen gehen nach Griesinger entweder aus Follicularverschwärung, oder aus katarrhalischer Erweichung der Schleimhaut, oder aus einem Substanzverlust hervor, der durch Loslösung diphtherischer Schorfe entstanden ist. Wenn wir diese Darstellung uns ansehen, so dürfte die Thatsache keinem Zweifel unterliegen, dass diphtherische und katarrhalische Processe auch die wesentliche Grundlage der egyptischen Dysenterie abgeben können; andererseits könnte man fast versucht sein, zu leugnen, dass überhaupt andere Vorgänge in Frage kämen, wenn nicht folgende Umstände für das Vorkommen der typischen Tropendysenterie sprächen. Bei den „Follicularverschwärungen" macht Griesinger die Bemerkung, dass dieselben sich oft sehr rasch entwickeln und zu grossen Geschwüren zusammenfliessen. Bei den follicularen Ulcerationen unseres Klimas ist das entschieden nicht der Fall, bei den Geschwüren der Tropendysenterie dagegen die Regel; es liegt daher die Annahme nahe, dass Griesinger, getäuscht durch eine gewisse Aehnlichkeit im Aussehen, namentlich durch die ausgesprochene Sinuosität der Geschwüre, deren Ursprung aus vereiterten Follikeln als selbstverständlich supponirt hat. Weiterhin findet sich aber noch die Beobachtung verzeichnet, dass alte Geschwüre sehr häufig noch mit einem diphtherischen Exsudat belegt gewesen seien. Ungezwungen können wir diese Bemerkung in dem Sinne erklären, dass es sich in diesen Fällen der Regel nach um eine ähnliche Schorfbildung am Grunde der Geschwüre gehandelt habe, wie sie von Haspel und Morehead beschrieben und von uns für die Amöbendysenterie als charakteristisch angesehen wird. Der nekrotische Theil der Submucosa — denn aus dieser besteht der Schorf — kann wegen seiner weissen Farbe und der festen Cohärenz allerdings bei Betrachtung mit blossem Auge als diphtherische Pseudomembran imponiren. Wir kommen so mit grosser Wahrscheinlichkeit zu dem Schluss, dass Griesinger's Beschreibungen sich mindestens zum grossen Theil auf die echte Tropendysenterie beziehen. Weitere Mittheilungen über die anatomischen Verhältnisse der egyptischen Ruhr machen Koch und Gaffky in dem Bericht über die deutsche Choleraexpedition. Sie sprechen im Allgemeinen bloss von dysenterischen Geschwüren, beschreiben sie aber an einzelnen Stellen als kraterförmige Geschwüre mit hyperämischen Rändern und nekrotischem Grunde.

Kartulis lässt in seinen Arbeiten leider die Anatomie des Ruhrprocesses fast vollständig bei Seite. Aus einer Stelle[1] ergiebt sich jedoch

[1] Virchow's *Archiv*. Bd. CXVIII. S. 114. Fall 10.

die interessante Thatsache der Combination einer durch Amöben charakterisirten Ulceration mit Diphtherie des Dünn- und Dickdarms. Im letzteren waren die Amöben theilweise unter den diphtherischen Membranen nachzuweisen.

Die erste Schilderung der amerikanischen Ruhr in pathologisch-anatomischer Beziehung verdanken wir Basch, der die Epidemie in dem mexikanischen Kriege zu beobachten Gelegenheit hatte. „Die Schleimhautoberfläche ist nicht wie im normalen Zustande glatt, sondern erscheint durchschnitten von netzförmig angeordneten Furchen, zwischen denen die Substanz derselben sich in unregelmässigen papillenartigen Fortsätzen erhebt, so zwar, dass die ganze Fläche das Bild von Gehirnwindungen im verjüngten Maassstabe darbietet . . .“ Autor constatirt ferner, dass „in der acuten Dysenterie höchst selten eigentliche Geschwüre, sondern nahezu stets durch Substanzverluste verursachte Vertiefungen auf der Innenfläche des Dickdarms zur Anschauung kommen, dass zufolge dieser Substanzverluste zunächst zwischen den Wülsten kleine Grübchen entstehen, von deren Rand aus die Schleimhaut zuweilen wie unterminirt erscheint, dass in gleicher Weise auf den Wülsten selbst sich Vertiefungen bilden, und dass endlich in Folge von tiefen und ausgebreiteten Substanzverlusten ganze Strecken der Submucosa und selbst der Muscularis . . . zu Tage treten.“ „Geschwüre sah ich höchst selten bei acuter, dafür sehr häufig bei chronischer Dysenterie.“ Am ehesten liesse sich diese Beschreibung, die jedenfalls nicht leicht zu interpretiren ist, auf die diphtherische Ruhr beziehen.

Woodward hat das grosse Material von Dysenterieen aus dem amerikanischen Bürgerkriege bearbeitet. In seinem Werke, das mit prächtigen colorirten Abbildungen und vorzüglichen Photogrammen ausgestattet ist, hat er 660 Autopsieen gesammelt. Davon betrifft ein Theil (156) acute und chronische Katarrhe des Dickdarms ohne Ulceration, ein zweiter (108) acute Dysenterieen „diphtherischer“ Natur, ein dritter (396) chronische ulcerative Dysenterieen. Unter den letzteren waren 125 Fälle als solche mit folliculären Geschwüren zu erkennen, für die übrigen genügte die Beschreibung nicht zu einer nachträglichen Feststellung der Erkrankungsform. Es ist keinem Zweifel unterworfen, dass die meisten der genannten Fälle wirklich der diphtherischen bezw. der katarrhalisch-follicularen Dysenterie Virchow's zuzurechnen sind; ebenso wenig aber ist zu leugnen — und darin müssen wir Councilman und Lafleur Recht geben —, dass Woodward unter beiden Bezeichnungen auch Formen begreift, die der echten Dysenterie der Tropen entsprechen. Hierzu zählen wir die Fälle, die in den Abbildungen auf S. 452, vielleicht auch auf S. 454 und 456, als solche der diphtherischen Ruhr dargestellt werden.

Councilman und Lafleur sind die ersten Autoren, die, an der Hand eines in Baltimore gesammelten Materials von Autopsieen, eine scharfe anatomische Trennung der von ihnen Amöbendysenterie genannten Erkrankung von den anderen Formen der Ruhr, im Speciellen der diphtherischen, versucht haben. Die „Amöbendysenterie" entspricht durchaus derjenigen Form, die wir auf Grund der von den Autoren gegebenen Schilderung als Typus der tropischen Ruhr betrachtet haben. Councilman und Lafleur verlegen wie Annesley und Becker den eigentlichen Sitz der Affection in die Submucosa, durch deren Nekrosirung die wesentlichen anatomischen Veränderungen erklärt werden. Als solche bezeichnen sie: 1. Geschwüre, die durch eitrige Infiltration, Erweichung und Höhlenbildung in der Submucosa (im Original heisst es irrthümlich Mucosa) charakterisirt sind. Sie durchbrechen in einer kleinen Oeffnung die Schleimhaut und communiciren mit benachbarten Geschwüren durch Fistelgänge in der Submucosa; 2. Geschwüre mit leicht unterminirten Rändern, die einfache Aushöhlungen der verdickten Submucosa darstellen; 3. Geschwüre mit glatten Rändern und gereinigter Basis; 4. Geschwüre, die mit einem Schorf ausgekleidet sind. Auf die histologischen Veränderungen im Einzelnen brauchen wir hier nicht einzugehen, in einem der vorhergehenden Capitel wurden die Angaben der amerikanischen Gelehrten im Zusammenhang mit unseren eigenen Befunden erörtert. Am Schlusse ihrer Arbeit besprechen Councilman und Lafleur in ausführlicher Weise die Litteratur über die Anatomie der Dysenterie. Wie die Ausführungen auf den letzten Blättern beweisen, sind wir in manchen Punkten nicht mit ihnen einverstanden. Wir glauben, dass die amerikanischen Autoren die geographische Ausbreitung und Häufigkeit der Amöbendysenterie in etwas übertreiben. Sie gehen entschieden zu weit, wenn sie die meisten Fälle, die in der Litteratur als solche von follicularer Ruhr aufgeführt werden, der Amöbendysenterie zurechnen.

In einer späteren Arbeit giebt Councilman, nachdem er durch eigene Beobachtungen in die Lage versetzt war, auch andere Dysenterieformen zu untersuchen, eine Darstellung der verschiedenen anatomischen Bilder der Ruhr. Im Ganzen studirte Autor in Baltimore die Autopsieen von 34 Fällen von Dysenterie, acht davon betrafen die Amöbendysenterie; ihre Beschreibung entspricht der oben gegebenen. Elfmal fand sich Diphtherie des Dickdarms, manchmal combinirt mit Follicularulcerationen. Die makro- und mikroskopische Schilderung dieser Form harmonirt im Allgemeinen mit derjenigen der früheren Autoren: der diphtherische Schorf ist zusammengesetzt aus dichten Massen von Fibrin, glänzenden, kernlosen nekrotischen Zellen und Kerndetritus; die Demarkationslinie vom lebenden Gewebe wird durch eine Zone eitriger Infiltration gebildet;

manchmal ist eitrige und fibrinöse Exsudation nicht so scharf geschieden, sondern zeigt allmähliche Uebergänge; die Submucosa weist in einigen Fällen ein dichtes Netz von Fibrinfasern auf, in anderen bloss starke Füllung der Gefässe und Emigration von Leukocyten. Die Geschwüre, die durch Loslösung der Pseudomembran entstehen, sind flach und unregelmässig. Eine dritte Form, die er in 15 Fällen gesehen, bezeichnet Councilman auch seinerseits als katarrhalische oder einfache Dysenterie, ohne jedoch darunter einen einheitlichen Process zu verstehen. Er weicht von der Beschreibung Virchow's namentlich darin ab, dass er die folliculären Geschwüre nur eine nebensächliche Rolle spielen lässt, dagegen eine andere Art derselben in den Vordergrund stellt, die durch Vereiterung und Erweichung der oberflächlichen Schleimhautschichten entstehen, sich aber unter Umständen bis zur Muscularis ausdehnen soll. Charakteristisch für sie wäre, dass sie flach und niemals mit unterminirten Rändern erschienen. Der Werth dieser Councilman'schen Arbeit wird leider durch den Umstand herabgemindert, dass zum Mindesten der grösste Theil der Fälle von diphtherischer und katarrhalicher Dysenterie secundärer Natur und von geringer Intensität ist, dass vor allen Dingen kein einziger Fall epidemischen Ursprungs darunter zu sein scheint.

Eine isolirte Stellung hat man vielleicht dem Befunde Ogata's anzuweisen. In der Beschreibung der einzigen von ihm gemachten Autopsie heisst es: „Die Dickdarmwände waren stark angeschwollen und verdickt, so dass fast kein Lumen zurückblieb ... Auf der Schleimhaut, besonders im Colon transversum und descendens, vor Allem im S. Romanum sind kleine, erbsengrosse Geschwüre siebartig dicht neben einander vorhanden. Auf der Schleimhaut des Colon ascendens und Rectums finden sich zerstreut kleine Geschwüre, grosse Geschwüre sind nirgends zu sehen. Mesenterialdrüsen stark geschwollen, sonstige Organe normal." Ob die Geschwüre von den Follikeln ausgingen, ist nicht gesagt.

Wir kommen jetzt zu unseren eigenen Anschauungen über die pathologische Anatomie der Dysenterie. Diejenige Form derselben, die wir in Egypten studirt haben, ist in den vorangehenden Capiteln im Speciellen betrachtet worden. Sie entspricht der in den Tropen endemischen Ruhr der Autoren und der „Amöbendysenterie" Councilman's und Lafleur's. Die Grundlage des ganzen Processes ist ein hämorrhagischer Katarrh des Dickdarms. In leichteren Fällen kann es bei diesem wohl auch sein Bewenden haben, in den schwereren, und dazu gehören natürlich die Fälle, in denen die Krankheit zum Tode führt, bildet sich eine ganz charakteristische Ulceration heraus. Der Theil der Darmwand, der dabei am tiefsten afficirt wird, ist die Submucosa und zwar nicht bloss

die lymphatischen Organe derselben, sondern das Gewebe in toto. Es kommt zu einer mehr oder weniger ausgebreiteten Nekrose desselben, während die darüber liegende Mucosa nur in beschränkter Ausdehnung mitleidet. Daraus resultiren typischer Weise tiefe Geschwüre mit unterminirten Rändern und einer mit einem Schorf bedeckten Basis. Für die Verhältnisse im Einzelnen müssen wir auf unsere Beschreibung verweisen. Leider haben wir die europäische Ruhr, weder die sporadische noch die epidemische Form, nicht an frischem Material studiren können. Allerdings wurde aber dem einen von uns Gelegenheit geboten, die schönen Dysenteriepräparate der Virchow'schen Sammlung makro- und mikroskopisch zu untersuchen. Das Bild, das sich auf diese Weise ergeben hat, ist mit dem von Virchow entworfenen in den Hauptzügen identisch. Es ist bei diesem Material zwar direct kaum möglich, noch die oberflächliche diffuse Erkrankung der Schleimhaut nachzuweisen, nothgedrungen hat man aber einen hämorrhagisch-katarrhalischen Zustand derselben auch für die Dysenterie unseres Klimas ganz im Allgemeinen anzunehmen, darauf deuten mit Sicherheit die pathologischen Secrete, die zum Mindesten in den frühen Stadien der Krankheit bei allen Formen der Ruhr übereinstimmen. Der charakteristisch blutige Schleim, der zuerst ausschliesslich secernirt wird, ist ein Oberflächenproduct und beweist nicht die Existenz von Ulcerationen. Allenfalls liesse sich noch darüber discutiren, ob gewisse geformte schleimige Partikel, die als sago- oder froschlaichähnliche Massen aus den dysenterischen Stühlen vielfach beschrieben worden sind, etwa ein Zeichen bestehender Geschwürsprocesse wären. Virchow hat schon die ursprüngliche Interpretation Rokitansky's, als ob es sich da um Producte der Solitärfollikel handelte, durch den Hinweis auf die lymphatische Natur der letzteren widerlegt. Auch macht er auf eine Quelle des Irrtums aufmerksam. Ein Theil dieser anscheinenden Schleimkugeln bläut sich auf Jodzusatz, ist also offenbar als gequollene Stärke aufzufassen. Andererseits giebt es aber nach Virchow bei der chronischen Ruhr cystöse Degeneration der Lieberkühn'schen Drüsen; deren Inhalt könnte hier ebenfalls in Frage kommen. Kelsch hat geglaubt, eine neue Entdeckung zu machen, als er ebenfalls bei chronischen Erkrankungen des Dickdarms solche cystische Bildungen in grosser Verbreitung auffand. In anderer Weise deutet Rokitansky in der letzten Auflage seiner pathologischen Anatomie die froschlaichähnlichen Massen. Nach ihm würden dieselben in die Höhle der folliculären Geschwüre hinein secernirt durch die nach innen zu umgeworfenen Drüsen des Schleimhautrandes. Heubner glaubte dann die geformten Schleimklumpen eher als einfache Abdrücke der Geschwürshöhlen durch mechanisch in dieselben hineingepressten Schleim erklären zu können. Orth

wies schliesslich nach, dass die follicularen Geschwüre durch Wucherung von den benachbarten Schleimdrüsen aus mit einer Epithelschicht ausgekleidet werden könnten. Danach wäre man berechtigt, die in den Höhlen enthaltenen Schleimmassen als Secret der Wand selbst anzusehen. Diese Möglichkeit schliesst jedoch nicht aus, dass die ungeformten Schleimmassen, wie sie im dysenterischen Stuhl die Regel bilden, im Allgemeinen nur Producte der katarrhalisch erkrankten Mucosa sind. Das regelmässige Vorkommen von Blut im Secret erklärt sich durch capilläre Hämorrhagieen, oder durch Diapedese der rothen Blutkörper, Vorgänge, die gerade in dieser Localität sehr verständlich sind. Bei dem Katarrh bleibt es nun freilich höchstens in den leichtesten Fällen. Es treten dazu Veränderungen zweierlei Art, die sehr häufig miteinander vergesellschaftet sind: erstens Vereiterung und Verschwärung der Solitärfollikel und zweitens diphtherische Nekrose der Darmwand, die von der Oberfläche in die Tiefe fortschreitet. Gegenüber der ablehnenden Haltung, die Councilman in Betreff der folliculären Geschwüre zur Schau trägt, möchten wir die weite Verbreitung derselben wieder betonen. Es handelt sich hier nicht um eine einfache Drucknekrose über den hyperplasirten Follikeln und daraus hervorgehende geringfügige Substanzverluste, sondern um echte Abscessbildung mit ihren Folgen, nämlich Entwickelung von tiefen, mehr oder weniger ausgedehnten Geschwüren mit überhängenden Rändern. Eine Verwechselung dieser Ulceration mit unserer Amöbendysenterie ist im Allgemeinen nicht gut möglich. Wenn die folliculären Geschwüre klein sind, so ist schon das Aussehen jedes einzelnen und namentlich auch ihre dichte und regelmässige Anordnung so charakteristisch, dass man über den Ausgangspunkt der Verschwärung nicht im Zweifel bleibt. Sind die Ulcerationen durch Ausdehnung der einzelnen Geschwüre und deren Confluenz grösser und unregelmässiger geworden, so ist ihr Ursprung aus einem Solitärfollikel zwar nicht mehr direct nachweisbar, wird aber dadurch ersichtlich, dass an einzelnen Stellen des erkrankten Darms die Affection noch in ihren Anfangsstadien zu sehen ist. Die Unterminirung der Ränder ist für die durch Amöben verursachten Geschwüre ebenso charakteristisch als für die folliculären, die ersteren unterscheiden sich indessen gemeinhin dadurch, dass ihre Basis mit einem zusammenhängenden Schorf, dem Rest der nekrotischen Submucosa belegt ist, während dieser bei den Follicularulcerationen fehlt. Je mehr sich der Krankheitsprocess dem Stadium der Heilung nähert, desto mehr verwischen sich die Unterschiede. Wir haben in beiden Fällen dann tief ausgebuchtete granulirende Geschwüre. Wie sich bei den follicularen nach Orth die ganze Höhle mit einer Epithelschicht bedeckt, so kann derselbe Vorgang

bei den Geschwüren der Amöbendysenterie eintreten (Councilman und Lafleur).

Die Diphtherie des Darms trägt ihren Namen mit Recht, erstens wegen ihrer unverkennbaren makroskopischen Aehnlichkeit mit der gleichnamigen Affection des Rachens und der oberen Luftwege, zweitens weil beide Processe auch ihrem Wesen nach weitgehende Uebereinstimmung zeigen. Dass sich die mikroskopischen Veränderungen in beiden Fällen nicht völlig decken, kann trotzdem zugegeben werden, erklärt sich aber vielleicht aus der Verschiedenheit der Localität. Auch bei der Diphtherie des Dickdarms handelt es sich um eine nekrotisirende Entzündung, durch die das Gewebe in eine makroskopisch dem Fibrin ähnliche Masse verwandelt wird. Es spielt hierbei nicht eine fibrinöse Exsudation die Hauptrolle, im Gegentheil kann selbige völlig fehlen, sondern die Veränderung, die die Gewebselemente selbst trifft. Letztere besteht in einer scholligen oder körnigen Degeneration der Zellen und in dem Verlust der Färbbarkeit ihrer Kerne. In der Demarkationszone gegen das gesunde Gewebe zeigen sich reactive Processe verschiedener Intensität, namentlich Eiterung, Blutungen, fibrinöse Exsudation. In manchen Fällen beherrscht die letztere das ganze Bild: die Darmwand erscheint unter der nekrotischen Zone enorm geschwollen und von fester Consistenz, das Mikroskop weist als Grund dafür die pralle Füllung der Submucosa mit einem dichten Fibrinnetz nach.

Weil die Diphtherie von der Oberfläche beginnt, sind die daraus entstehenden Substanzverluste flach und ihre Ränder nicht unterminirt. Die Form der Geschwüre ist manchmal eine unregelmässige, häufig jedoch ist sie eine schmale langgestreckte, mit vorwiegendem transversalen Durchmesser; es entspricht dieselbe einer Localisation der Diphtherie auf der Höhe der Querfalten des Dickdarmes. Andere Substanzverluste erscheinen dagegen ganz regelmässig rund, stets klein und wie mit dem Locheisen erzeugt. Sie verdanken ihren Ursprung einer Beschränkung des diphtherischen Processes auf die Stellen, an denen die lymphatischen Follikel sitzen. In sehr schweren Fällen von Diphtherie gelingt es, in einzelnen Abschnitten des Dickdarms kaum einen Fleck zu finden, der von der Affection verschont geblieben wäre. Durch die enorme Schwellung der unterliegenden Theile erscheinen die diphtherisch infiltrirten Partieen der Schleimhaut gewulstet wie die Hemisphären des Hirnes. Ganz gewöhnlich wird freilich die Gleichmässigkeit dieses Bildes unterbrochen durch Eiterherde in den Follikeln, die entweder nur durch die Oberfläche durchschimmern und sie hervorwölben oder schon durch feine Oeffnungen mit dem Darmlumen communiciren. Ueberhaupt existirt in dem anatomischen Bilde der

Ruhr, das hier besprochen wird, keine scharfe Grenze zwischen der eigentlich diphtherischen und der folliculären Ruhr. Es ist durchaus die Regel, dass man die beiden Formen, entsprechend pathologischen Veränderungen neben einander vorfindet.

Wie man sieht, stimmen unsere eigenen Beobachtungen mit denen der älteren Forscher im Wesentlichen überein. Wir sind um so mehr berechtigt, die schon durch das Studium der Litteratur gewonnene Vorstellung festzuhalten, dass die Amöbendysenterie, oder mit anderen Worten, die in tropischen und subtropischen Gegenden endemische Form anatomisch sich scharf genug von der bei uns sporadisch oder epidemisch vorkommenden Ruhr unterscheiden lässt.

7. Als Resultat der vorstehenden Erörterungen ergiebt sich, dass sowohl vom Gesichtspunkt der ätiologischen als der pathologisch-anatomischen Forschung aus verschiedene Formen der Ruhr aufzustellen sind. Wir müssen als solche bezeichnen:

a) Die Amöbendysenterie. Dieselbe dürfte wesentlich ein Kind des heissen Klimas sein, wo sie endemische Verbreitung besitzt. Nachgewiesen ist jedoch ihr Vorkommen auch für die gemässigte Zone Nordamerikas und für einige Gegenden Italiens. Ob man hier endemische Herde dieser Krankheit anzunehmen hat, bedarf noch der Feststellung. In Mitteleuropa und sogar in dem nördlichsten Theile desselben, in Nordrussland, kommt die Amöbendysenterie als sporadische Erkrankung unzweifelhaft vor (Lösch). Nach Hlawa befände sich ein endemischer Herd der gefährlichsten Art in Böhmen; diese Angabe entbehrt aber vorläufig der unumgänglichen Controle. Für Deutschland wäre der Nachweis pathogener Amöben der Fäces noch zu leisten, durch Schuberg ist die Existenz der unschuldigen Verwandten der Dysenterieamöben auch für unsere Gegenden constatirt.

b) Die Kenntniss der japanischen Dysenterie beruht bis jetzt allein auf den Mittheilungen Ogata's, die einer ausführlichen, namentlich auf Sectionen gestützten Nachprüfung bedürftig sind.

c) Die eigentliche Ruhr unseres Klimas in ihren beiden durch anatomische Uebergänge verbundenen Formen der diphtherischen und katarrhalischen (folliculären) Ruhr ist bisher noch vom ätiologischen Gesichtspunkt aus nicht genügend studirt worden. Das Fehlen grösserer Epidemieen im letzten Jahrzehnt erklärt diesen Umstand hinreichend. Soweit man aus den vorliegenden bakteriologischen Untersuchungen schliessen kann, liegt die Möglichkeit, vielleicht sogar die Wahrscheinlichkeit vor, dass wir es hier nicht in allen Fällen mit einem und dem-

selben Krankheitsagens zu thun haben. Die anatomische Uebereinstimmung beweist in keiner Weise die ätiologische Identität des Processes. Ueber die geographische Verbreitung der hier in Frage kommenden Dysenterieform können wir nur vom anatomischen Standpunkte aus urtheilen. Nach Griesinger und Morehead scheint es, als ob auch diphtherische und folliculare Processe im Dickdarm in den Tropen durchaus nicht zu den Seltenheiten gehören. In manchen Fällen ist sogar eine Combination solcher Erkrankungen mit echter Amöbendysenterie anzunehmen.

Litteratur.

Annesley, *Diseases of India.* London 1828.

Babes, s. Cornil und Babes.

Bälz, *Berliner klinische Wochenschrift.* 1883. Nr. 16.

Bamberger, Virchow's *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie.* 1855. Bd. VI. Hft. 1.

Basch, Virchow's *Archiv.* 1869. Bd. XLV. S. 204.

Bérenger-Féraud, *Traité de la dysenterie.* Paris 1883.

Besser, Experimenteller Beitrag zur Kenntniss der Ruhr. *Inaug.-Dissertation.* Dorpat 1884.

Birch-Hirschfeld, *Lehrbuch der pathol. Anatomie.* 1887. 3. Aufl. Bd. II.

Bochefontaine, *Archiv. d. physiol. norm. et pathol.* 1886. 18. Jahrg. 1. Sem. p. 1.

Burkart, *Berliner klinische Wochenschrift.* 1872. S. 311.

Cahen, Ueber Protozoën im kindlichen Stuhl. *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1891. S. 853.

Calandruccio, Animali parassiti dell' uomo in Sicilia. *Atti dell' Accademia Gioienia.* 1890. Vol. II. p. 95. (Citirt nach Maggiora.)

Chantemesse et Widal, (Cornil an nom de . . .). *Bulletin de l'académie de médecine.* 1888. 3. Ser. T. XIX. p. 522.

Condorelli-Maugeri und Aradas, Ueber die Aetiologie der Dysenterie. *Rivista internazionale di med. et chirurg.* Dec. 1885. (Citirt nach Wesener.)

Cornil, *Archiv. d. physiol. norm. et pathol.* 1873. T. V. p. 311.

Councilman, Dysentery. *The Boston Medical and Surgical Journal.* 7. Juli 1892.

Councilman and Lafleur, Amoebic Dysentery. *The Johns Hopkins Hospital Reports.* Baltimore, Dec. 1891. Vol. II. Nr. 7—9.

Cunningham, *Sanitary report on cholera to the governor of India.* 1870. Citirt nach Councilman und Lafleur.

Derselbe, *Quarterly Journal of Microscop. Science.* 1881. p. 234.

Dock, *Texas Medical Journal.* April 1891. Separatabdruck.

Dutroulau, *Traité des maladies Europieur dans les pays chauds.* Paris 1868.

Eichberg, *Medical News.* 1891. Vol. LIX. Nr. 8. Citirt nach Wesener.

Fenoglio, *Archiv. italienn. de biolog.* 1890. Vol. XIV. p. 63.

Finger, *Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde.* Prag 1849. Bd. IV.

Freund, Ueber Diphtheritis des Darmes im Puerperalfieber. *In.-Diss.* Berlin.

Germano und Maurea, Vergleichende Untersuchungen über Typhusbacillen und ähnliche Bakterien. Ziegler's *Beiträge zur pathol. Anatomie.* 1893. Bd. XII, 3.

Gluck, Ueber embolische Leberabscesse nach Dysenterie. *In.-Diss.* Berlin 1878.

Grassi, *Dei protozoi parassiti e spezialmente di quelli che sono nell' uomo.* Milano 1879.

Derselbe, Intorno ad alcuni protisti endoparassitici. *Atti della Società Italian. di scienze naturali.* Milano 1882. Vol. XXIV.

Derselbe, Significato patologico dei protozoi parassiti dell uomo. *Atti della Reale Accadem. dei Lincei. Rendiconti.* 1888. Vol. IV. 1. Sem. p. 4.

Griesinger, *Archiv für physiolog. Heilkunde.* 1854. Bd. VIII. S. 528.

Haspel, *Les maladies de l'Algérie.* Paris 1850. Citirt nach Bérenger-Féraud.

Heller, *Archiv für klinische Medicin.* 1885. Bd. XXXVII. S. 372.

Heubner, *Archiv der Heilkunde.* 1871. 12. Jahrg. S. 412.

Derselbe, Dysenterie. v. Ziemssen's *Handbuch der speciellen Pathologie u. Therapie.* 1874. Bd. II. S. 518.

Hlawa, Ueber die Dysenterie. (Tschechisch.) Referat im *Centralblatt für Bakteriologie.* 1887. Bd. I. S. 537.

Kartulis, Zur Aetiologie der Dysenterie in Egypten. Virchow's *Archiv.* 1886. Bd. CV. S. 521.

Derselbe, Zur Aetiologie der Leberabscesse. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1887. Bd. II. S. 745.

Derselbe, Ueber tropische Leberabscesse und ihr Verhältniss zur Dysenterie. Virchow's *Archiv.* 1889. Bd. CXVIII. S. 97.

Derselbe, Ueber weitere Verbreitungsbezirke der Dysenterieamöben. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1890. Bd. VII. S. 54.

Derselbe, Einiges über die Pathogenese der Dysenterieamöben. *Ebenda.* 1891. Bd. IX. S. 365.

Derselbe, Ueber pathogene Protozoën bei dem Menschen. *Diese Zeitschrift.* Bd. XIII. S. 2.

Kelsch, Contribution à l'anatomie pathologique de la dysenterie aigue. *Archiv de physiol. norm. et pathol.* 1873. T. V. p. 687.

Derselbe, Contribution à l'anatomie pathologique de la dysenterie chronique. *Ebenda.* 1873. T. V. p. 406 u. 573.

Kelsch et Kiener, Etude anatomo-pathologique des abscès dysentériques du foie. *Ebenda.* 1884. III. Ser. T. IV. p. 23.

Kiener et Kelsch, Etude anatomo-pathologique de la dysenterie et recherches sur les nécroses experimentales de la muqueuse intestinale. *Ebenda.* 1884. III. Ser. T. III. p. 186.

Klebs, *Allgemeine Pathologie.* 1887. Bd. I. S. 203.

Koch und Gaffky, *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1887. Bd. III. Anlagen. S. 65.

Kovács, *Zeitschrift für Heilkunde.* 1892. Bd. XIII. S. 509.

Kruse, Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den parasitären Protozoën. *Hygienische Rundschau.* 1892. Nr. 9.

Kruse und Pansini, Untersuchungen über den Diplococcus pneumoniae und verwandte Streptokokken. *Diese Zeitschrift.* 1891. Bd. XI. S. 279.

Lafleur, *John Hopkins Hospital, Bulletin.* 1890. Vol. I. Citirt nach Councilman und Lafleur.

Lambl, *Prager Vierteljahrsschrift.* 1859. Bd. I.

Leuckart, *Die Parasiten des Menschen.* 2. Aufl. Th. I. S. 234 ff. u. Nachträge.

Lösch, Virchow's *Archiv.* 1875. Bd. LXV. S. 196.

Lutz, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1891. Bd. X. S. 241.

Lyons, *Diseases of the army of the east.* London 1856. Citirt nach Councilman und Lafleur.

Maggiora, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1892. Bd. XI. S. 173.

Marfan et Lion, *Société de biologie.* 24. Oct. 1891. Citirt nach Wesener.

Massiutin, Ueber die Amöben als Parasiten des Dickdarmes. Referat im *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. VI. S. 451.

Morehead, *Clinical researches on diseases in India.* 2. editon. London 1860.

Musser, *University Medical Magazine.* 1890. Vol. III. Citirt nach Councilman und Lafleur.

Nasse, Arbeiten aus der chirurgischen Klinik zu Berlin. Referat im *Centralblatt für Bakteriologie.* 1892. Bd. XI. S. 473.

Ogata, *ebenda.* 1892. Bd. XI. S. 264.

Orth, *Lehrbuch der pathologischen Anatomie.* 1887. Bd. II.

Osler, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1890. Bd. VII. S. 736.

Pansini, Die Bakterien des Auswurfs. Virchow's *Archiv.* Bd. CXXII. S. 425.

Pasquale, Vergleichende Untersuchungen über Streptokokken. Ziegler's *Beiträge zur pathologischen Anatomie u. s. w.* 1893. Bd. XII. S. 433.

Perroncito, *I parassiti dell' uomo e degli animali utili.* Milano 1882. Citirt nach Maggiora.

Petrone, *Lo Sperimentale.* Mai 1884. S. 509.

Pfeiffer, *Die Protozoën als Krankheitserreger.* Jena 1891.

Prior, *Centralblatt für klinische Medicin.* 1883. S. 273.

Rajewski, *Centralblatt für die medicinische Wissenschaft.* 1875. S. 691.

Rokitansky, *Lehrbuch der pathol. Anatomie.* 1861. 3. Aufl. Bd. III.

Rossi Doria, Su alcune specie di Streptothrix etc. *Annali dell' Instituto d'igiene sperimentale di Roma.* 1892. Vol. I. Fasc. IV.

Fernand Roux, *Les maladies des pays chauds.* Paris 1886.

Schäfer, Ueber Diphtherie des Darmes. *Inaug.-Dissertation.* Würzburg 1887.

Schuberg, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1893. S. 598 u. f.

Seitz, *Bayr. ärztliches Intelligenzblatt.* 1872. S. 10ff.

Stengel, Acute Dysentery and the Amöba coli. *Philadelph. Medic. News* 1890. Nr. 931. Referat im *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. X. S. 749.

Veillon et Jagle, Présence du bacterium coli commune dans un abscès dysentérique du foie. *Semaine médicale.* 1891. Nr. 2. Referat im *Centralblatt f. Bakteriologie.* Bd. IX. S. 382.

Virchow, Historisches, Kritisches und Positives zur Lehre von den Unterleibsaffectionen. Virchow's *Archiv.* 1853. Bd. V. S. 348.

Derselbe, Kriegstyphus und Ruhr. *Ebenda.* 1871. Bd. LII. S. 1.

Derselbe, *Charité-Annalen.* 1875. Bd. II.

W. Vogt, *Monographie der Ruhr.* Giessen 1856.

Weissenfels, Ueber Diphtherie des Darmes. *Inaug.-Diss.* Berlin 1868.

Wesener, Unsere gegenwärtige Kenntniss über Dysenterie in anatomischer und ätiologischer Hinsicht. *Centralblatt für allgemeine Pathologie u. s. w.* 1892. Bd. III. S. 484.

Woodward, *The medical and surgical history of the War of the rebellion.* Part. II. Vol. I. *Medical History.* 2. medical volume. Washington 1879.

Ziegler, *Lehrbuch der pathol. Anatomie.* 3. Aufl.

Derselbe, *ebenda.* 1892. 7. Aufl.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I—VI.)

Fast sämmtliche Abbildungen sind von Hrn. Dr. de Pietro entweder nach den Originalpräparaten oder nach den von uns gefertigten Skizzen der frisch beobachteten Objecte ausgeführt.

Tafel I.

Fig. 1. Vergr. 1 : 20. Alcohol absolutus, Hämatoxylin und Eosin. Durchschnitt eines dysenterischen Darmgeschwürs vom Menschen. Bei *a* intacte Mucosa und Submocosa; bei *b* halb nekrotische Mucosa und starke Schwellung der Submucosa; bei *c* Substanzverlust, der die Mucosa und den grössten Theil der Submucosa betrifft.

Fig. 2. Vergr. 1 : 20. Alcohol absolutus, Hämatoxylin und Eosin. Durchschnitt eines dysenterischen Darmgeschwürs der Katze. Bei *a* intacte Mucosa und Submucosa; bei *b* starke Blutfüllung des obersten Theiles der Schleimhaut mit theilweiser Ausstossung der Drüsenepithelien; bei *c* Nekrose der oberen Hälfte der Schleimhaut. In der Tiefe Amöben innerhalb der Drüsenschläuche (vgl. Fig. 9 auf Taf. V); bei *d* Ulceration der Schleimhaut, die Musculares mucosae und Submucosa darunter noch gut erhalten; bei *e* Substanzverlust, der in die Submucosa hineingeht und mit Amöben ausgekleidet ist (vgl. Fig. 8 auf Taf. V), Kernanhäufung und Erweiterung der Lymphräume in der Submucosa.

Tafel II.

Fig. 3. Vergr. 1 : 40. Durchschnitt durch den Rand eines dysenterischen Geschwürs des Menschen. *a* Mucosa, recht gut erhalten; *b* Submucosa enorm geschwollen, sehr reich an Amöben (vgl. Fig. 4, Taf. III); *c* die beiden Schichten der Muscularis.

Tafel III.

Fig. 4. Vergr. 1 : 300. Alcohol absolutus, Hämatoxylin und Eosin. Theil aus der Submucosa des in der vorhergehenden Figur gezeichneten Präparates. Zahlreiche Amöben in den Interstitien des geschwollenen Gewebes.

Fig. 5. Vergr. 1 : 300. Fol'sche Flüssigkeit, Hämatoxylin und Eosin. Amöbeneinwanderung in die Muscularis und in die Lymphräume zwischen den Muskelbündeln.

Tafel IV.

Fig. 6. Vergr. 1 : 18. Nekrotische Wandung eines postdysenterischen Leberabscesses. *a* Aeusserste Zone: comprimirtes Leberparenchym mit beginnender Infiltration des Pfortaderbezirkes. *b* Mittlere Zone: beginnender Zerfall. *c* Innerste Zone: vollständiger Gewebszerfall.

Fig. 7. Vergr. 1:18. Fibröse Wandung eines postdysenterischen Leberabscesses. *a* Aeusserste Zone: starke Compression des Lebergewebes mit beginnenden interstitiellen Wucherungen. *b* Mittlere Zone: fibröses Gewebe mit wenigen Resten von Lebersubstanz. *c* Innerste Zone: beschränkter Zerfall mit Granulationsbildung.

Tafel V.

Fig. 8. Vergr. 1 : 240. Alcohol absolutus, Hämatoxylin und Eosin. Dysenterische Ulceration einer Katze, entsprechend der Stelle *e* in Fig. 2 auf Taf. XIV. Amöben in reichlichster Menge in der obersten nekrotischen Schicht des Geschwürs.

Fig. 9. Vergr. 1 : 325. Alcohol absolutus, Hämatoxylin und Eosin. Amöben im Drüsenlumen der Dickdarmschleimhaut einer Katze, entsprechend der Stelle *c* in Fig. 2 auf Taf. I.

Tafel VI.

Die meisten Figuren dieser Tafel sind 600mal, Figg. 6, 11, 12 und 16 1000mal vergrössert.

Figg. 1—3. Amöben des dysenterischen Stuhles in Bewegung, Nr. 1 fast homogen, Nr. 2 mit zahlreichen Vacuolen und wenigen rothen Blutkörperchen, Nr. 3 dicht vollgepfropft mit letzteren.

Fig. 4. Amöben des dysenterischen Stuhles im Absterben und Zerfall. Homogene, mattglänzende, kleine Inhaltskörper (Reste von rothen Blutkörperchen?).

Fig. 5. Dysenterieamöben, scheinbar in Zweitheilung begriffen.

Fig. 6. Endogene Keimbildung bei Dysenterieamöben. (?)

Fig. 7. Ruhende Dysenterieamöbe mit zwei cystenartigen Inhaltskörpern, die mit sichelähnlichen Elementen gefüllt sind.

Fig. 8. Bewegliche Dysenterieamöbe, unter dem Deckglase mit Gentianaviolett gefärbt; Bakterien und grössere, stark färbbare Inhaltskörper.

Fig. 9. Mit Hämatoxylin und Eosin gefärbte Dysenterieamöben aus einem fixirten Deckglaspräparat.

Fig. 10. Ebenso gefärbte Dysenterieamöben aus einem Darmschnitt. Behandlung mit Fol'scher Flüssigkeit.

Fig. 11. Verschiedene Typen von Flagellaten aus menschlichen (z. Th. dysenterischen) Stühlen. *a* und *b* Megastoma entericum von der Fläche und von der Seite gesehen. *c* Trichomonas intestinalis mit Geisseln und undulirender Membran *d* und *e* einfachere Formen (Cercomonas).

Fig. 12. Ein Haufen von Trichomonaden aus dysenterischem Stuhl, vielleicht durch Sporulation entstanden.

Fig. 13. Eigenthümliche mit Kapseln versehene Körper, die sich in menschlichen Fäces, namentlicher aber bei Kaninchen sehr zahlreich finden. Zwei sprosspilzartig an einander hängende Individuen.

Fig. 14. Sehr gewöhnliche Bestandtheile der menschlichen Fäces: zarte Membran und homogener, matter, gelblicher Kern.

Fig. 15. Sehr seltener Befund aus dysenterischen Fäces: Conglomerate von grünlich glänzenden Kugeln (*a*), die unter dem Mikroskop sich auflösen (*b*).

Fig. 16. Dicht mit feinsten Geisseln besetzte Körper aus Hundefäces.

Fig. 2.

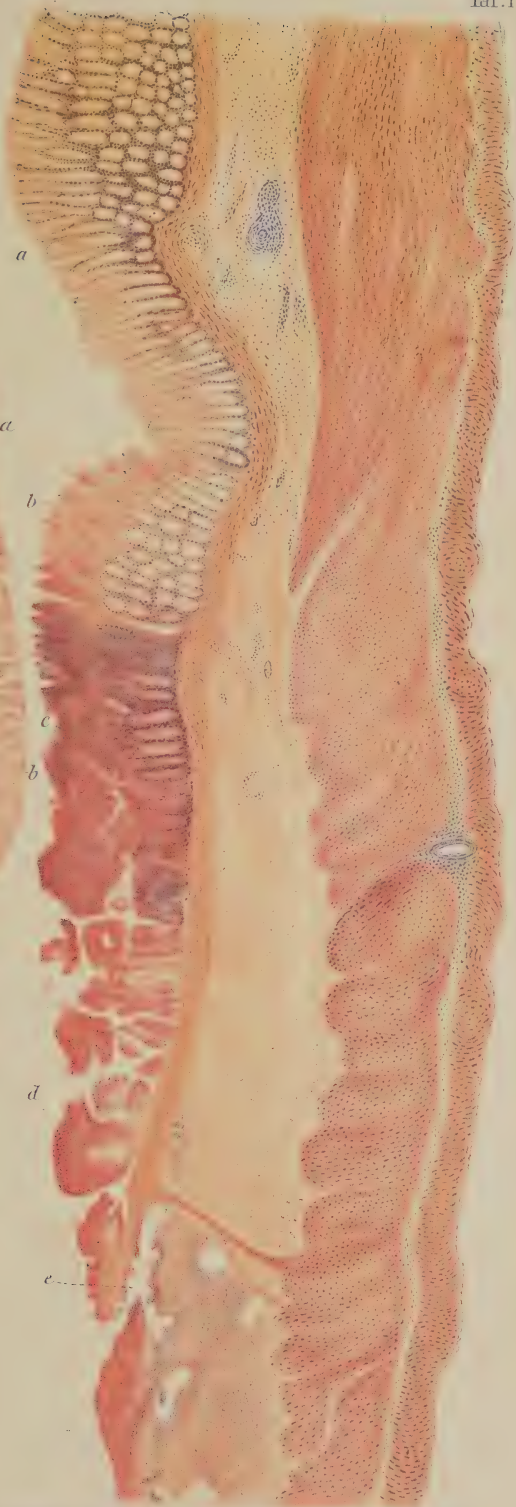
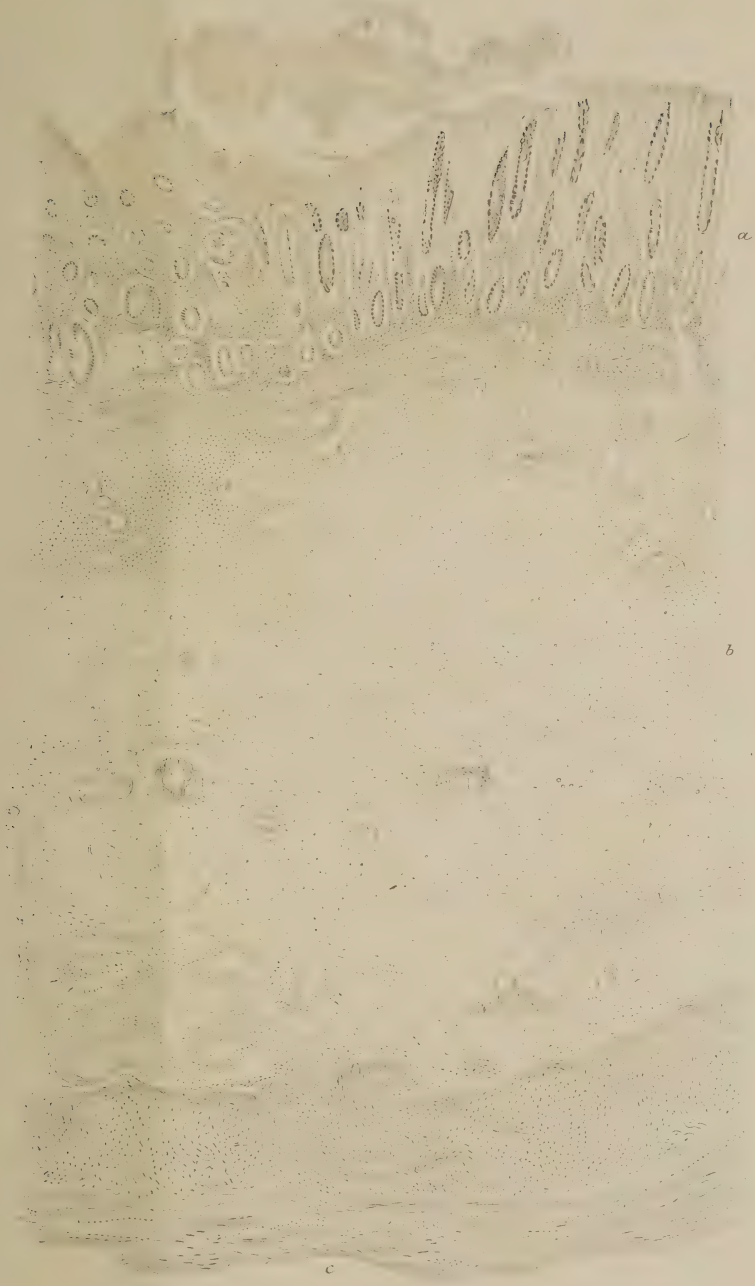


Fig. 1.

Verlag Veit & Comp. Leipzig.

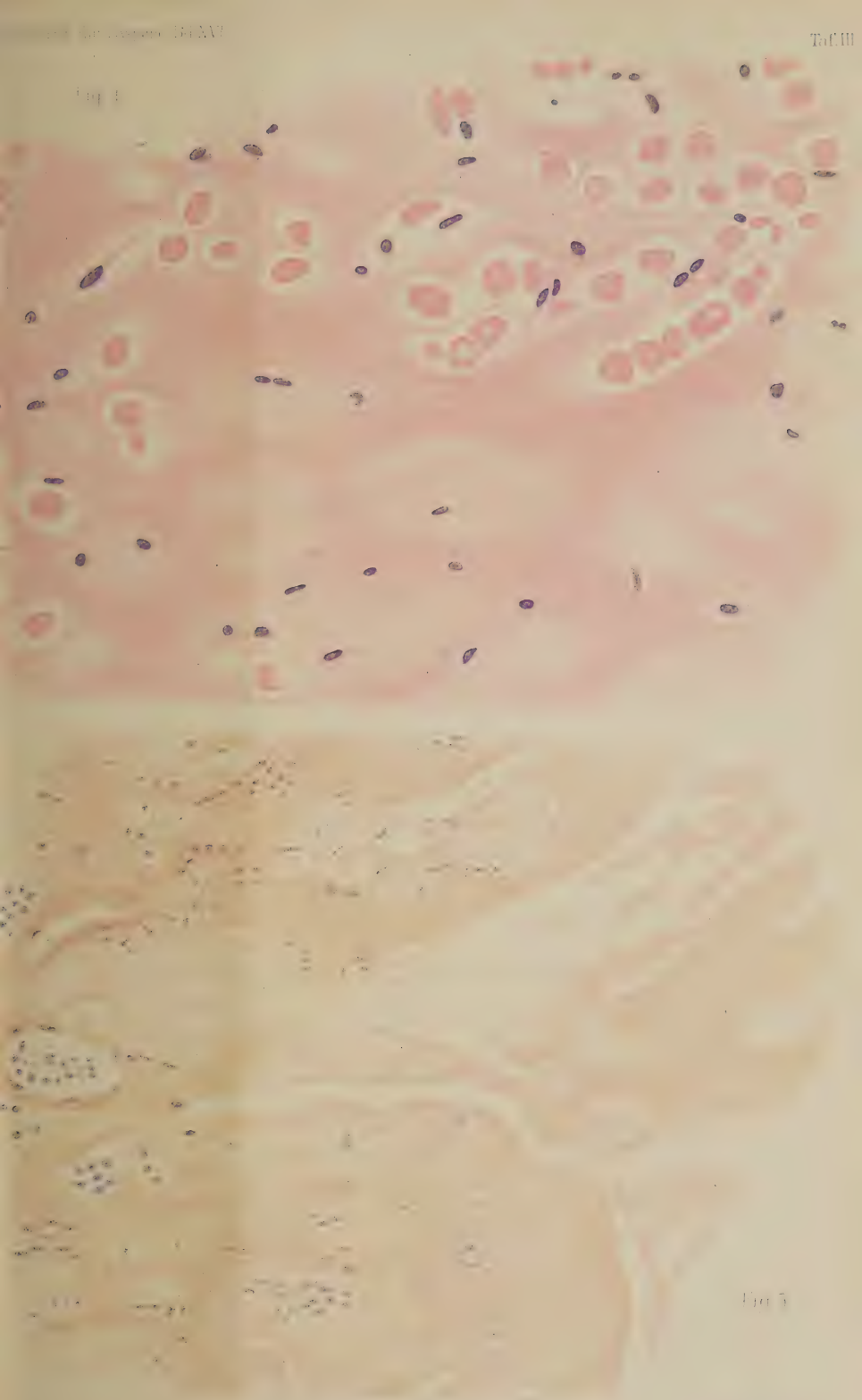
Lith. Anst. v. F. A. Funke Leipzig.

Fig. 3.



Verlag Veit & Comp. Leipzig Lith. Anst. v. E. A. Funke Leipzig

LIBRARY
1 3 MAY 1925



Verlag Veit & Comp. Leipzig

London School of Hygiene & Tropical Medicine
LIBRARY

Fig.6.

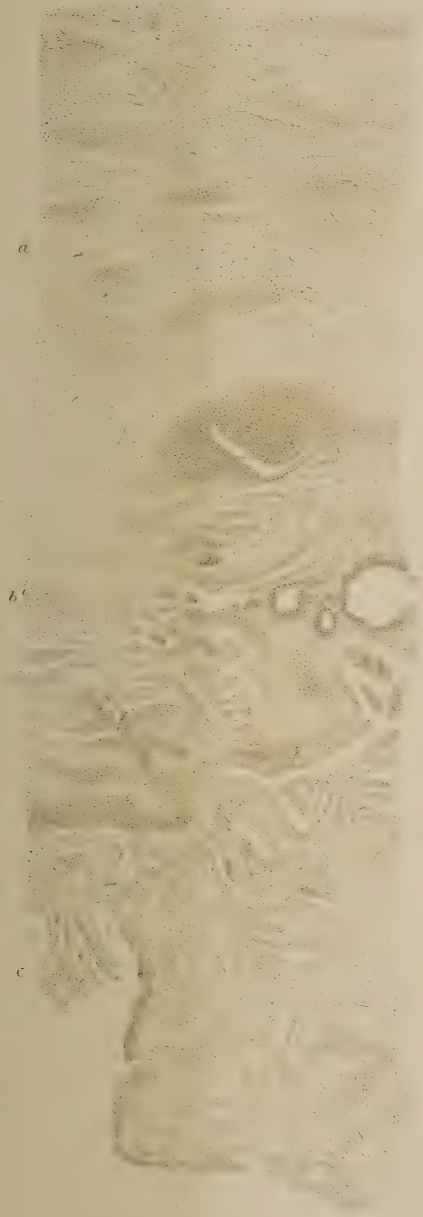
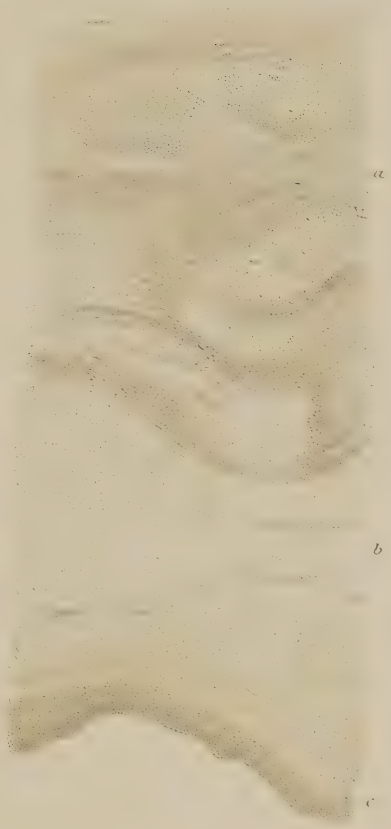


Fig.7.



Verlag Veit & Comp. Leipzig. Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

Fig.8.

Fig.9.

Verlag Veit & Comp. Leipzig. Lith.Anst.v.E.A.Funke,Leipzig.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 4.

Fig. 3.

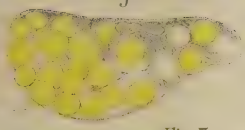


Fig. 8.

Fig. 7.

Fig. 5.

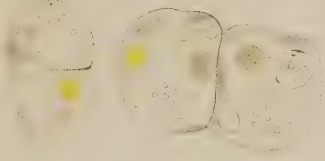


Fig. 6.

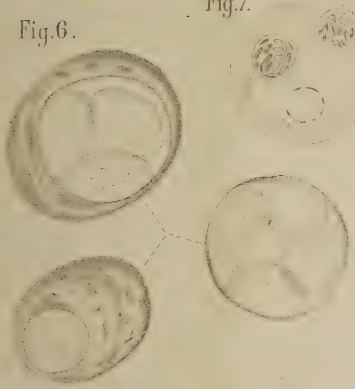


Fig. 9.

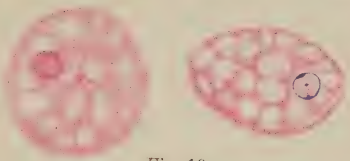


Fig. 10.

Fig. 11.

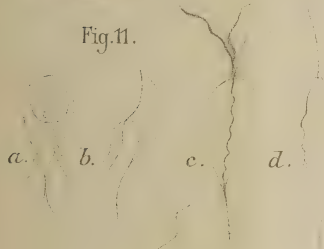


Fig. 13.

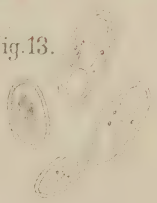


Fig. 15.

Fig. 12.

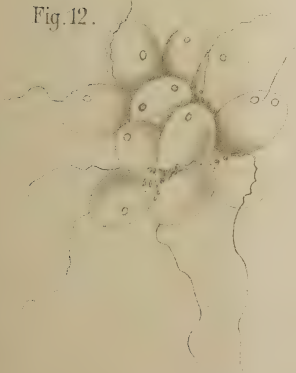


Fig. 14.

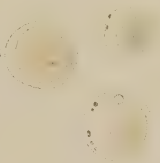


Fig. 16.

London School of Hygiene & Tropical Medicine
LIBRARY
13 MAY 1965

Einfaches Verfahren Wasser in grossen Mengen keimfrei zu machen.[1]

Von

Moritz Traube.

Chlorkalk, bekanntlich eines der kräftigsten Desinfectionsmittel, in der höchst geringen Menge von 0·0004260 grm (enthaltend 0·0001065 grm wirksames Chlor) zu 100 ccm stark bakterienhaltigen Wassers zugesetzt, tödtet bereits innerhalb 2 Stunden (wahrscheinlich schon früher) alle darin vorhandenen Mikroorganismen.

Das so behandelte Wasser in kleinen Proben in geeignete Nährlösungen (Bierhefeabkochung oder Koch'sche Nährbouillon) ausgesät, erwies sich als völlig keimfrei. Der Chlorgehalt hatte nach 2 Stunden nur um 9·1 Procent abgenommen.

Zur Entfernung des nicht verbrauchten Chlorkalks war ein Zusatz von 0·000209 grm Natriumsulfit hinreichend.

Ein Ueberschuss von Natriumsulfit bis etwa 50 Procent über die unbedingt erforderliche Menge schadet nichts, da das überschüssige Natriumsulfit schon nach 12 bis 14 Stunden durch den im Wasser enthaltenen Sauerstoff zu völlig indifferentem Natriumsulfit oxydirt wird. Die überschüssig zugesetzten Mengen von Natriumsulfat, bei ihrer Geringfügigkeit ohne schädlichen Einfluss, waren durch den Geschmack nicht wahrnehmbar. Das nacheinander mit Chlorkalk und Natrium- oder auch Calciumsulfit behandelte Wasser schmeckt mit und ohne den geringen Gehalt an Sulfit vollkommen rein; die Reaction ist völlig neutral.

In der That hat das Wasser durch die Sterilisation keinen Zusatz an fremdartigen Stoffen erfahren.[2] Durch den Chlorkalk und das nachher zu-

[1] Eingegangen am 10. December 1893.

[2] Durch die Einwirkung von Natrium- bezw. Calciumsulfit auf den Chlorkalk entsteht einerseits Natrium- bezw. Calciumsulfat, andererseits Chlorcalcium, Stoffe, welche meistens Bestandtheile auch des normalen Trinkwassers bilden.

gefügte Natrium- oder Calciumsulfit ist die Härte nur um 0·7 deutsche Grade gestiegen und der Gehalt an Sulfaten nicht wesentlich gewachsen.

Im Ganzen würden zur Sterilisirung von einer Million Cubikmeter Wasser ca. 85 Centner Chlorkalk und ca. 40 Centner Natriumsulfit erforderlich sein.

Zur Herstellung des in vorliegenden Versuchen verbrauchten bakterienhaltigen Wassers fügte man zu Berliner Leitungswasser so viel einer fauligen Fleischflüssigkeit, dass sein Gehalt an organischer Substanz 0·2 grm im Liter betrug. Die faulige Fleischflüssigkeit wurde erhalten durch achttägiges Stehenlassen von $^1/_4$ Pfund gehacktem Fleisch mit wenig Wasser am warmen Orte.

Wie bereits erwähnt, hatte der Chlorkalk nach 2 stündigem Stehen mit dem bakterienhaltigen Wasser nur wenig (9·1 Procent) abgenommen. Dementsprechend ergab ein besonderer Versuch, dass sich der Gehalt an organischer Substanz der bakterienhaltigen Flüssigkeit nach 2 stündiger Einwirkung von Chlorkalk nur unerheblich vermindert hatte.

Hieraus geht hervor, dass der Chlorkalk rascher auf die Bakterien als auf die übrigen organischen Substanzen einwirkt.

Man kann also, wie aus den beschriebenen Versuchen hervorgeht, durch verhältnissmässig sehr geringen Mengen Chlorkalk und darauffolgende Behandlung mit Natriumsulfit, also auf sehr einfache und wenig kostspielige Weise in kurzer Zeit und beliebiger Menge ein keimfreies Wasser darstellen, ohne dass in demselben nach erfolgter Sterilisation ein fremdartiger Bestandtheil verbleibt.

Ob auch pathogene Bakterien in ebenso kurzer Zeit durch das angegebene Verfahren vernichtet werden, habe ich, an der Fortsetzung der Versuche verhindert, nicht direct festgestellt. Doch dürfte dies nach den Versuchen von R. Koch[1] und F. Nissen[2] für die meisten pathogenen Bakterien nicht zweifelhaft sein.

Berlin, December 1893.

---

[1] R. Koch, Ueber Desinfection. *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. I.

[2] F. Nissen, Ueber die desinficirenden Eigenschaften des Chlorkalkes. *Diese Zeitschrift.* Bd. VIII. S. 62.

Ueber die Betriebsführung von Sandfiltern auf Grundlage der zur Zeit gültigen sanitätspolizeilichen Vorschriften.

Von

C. Piefke,
Ingenieur der städtischen Wasserwerke zu Berlin.

(Hierzu Taf. VII—XI.)

Als gegen Mitte August v. J. in Berlin die ersten Cholerafälle vorkamen und die Sanitätsbehörden zu Vorbeugungsmassregeln schritten, war eine ihrer ersten Sorgen: der Verschleppung der Krankheit auf dem Wasserwege gründlichst entgegenzuwirken. Im Verlaufe der heftigen Epidemie, welche die Stadt Hamburg im Jahre 1892 heimgesucht hatte, war kaum ein Zweifel übrig geblieben, dass das Wasser der schiffbaren Flussläufe der Ausbreitung des hier in Frage kommenden Infectionsstoffes grossen Vorschub leiste und namentlich da gefahrbringend werden könne, wo es den Ausgangspunkt einer umfassenden Wasserleitung bildet.

Nun wird Berlin, soweit das Weichbild und nicht die Vororte in Betracht kommen, bekanntlich auch mit filtrirtem Flusswasser versorgt. An der Versorgung participiren seit Anfang November v. J. ausschliesslich die beiden neueren Werke am Tegeler See und am Müggelsee; bis zu diesem Termine nahm daran jedoch das alte Werk vor dem Stralauer Thor einen nicht unerheblichen Antheil.

Die beiden erstgenannten Gewinnungspunkte liegen weit von der Stadt entfernt, verarbeiten ein an und für sich sehr gutartiges und reines Rohwasser und sind zufälligen, durch Schifffahrt vermittelten Verunreinigungen wenig ausgesetzt.

Um so ungünstiger war die Schöpfstelle des alten Werkes vor dem Stralauer Thor gelegen. Sie befand sich noch innerhalb des Weichbildes,

kaum vier Kilometer vom Centrum der Stadt entfernt, an einer Stelle, wo die Spree auf die mannigfaltigste Weise verunreinigt ist. Die einzelnen Faktoren, welche dazu beitragen, sind schon wiederholt erörtert worden. Hervorheben will ich nur die ausserordentliche Steigerung, welche der Schifffahrtsverkehr auf der Oberspree seit Eröffnung des neuen Oder-Spree-canals erfahren hat, die jährlich wachsende Zahl der Fabriken auf der Strecke bis Köpenik und die an letzterem Ort etablirten umfangreichen Wäschereien.

Schon im Juli v. J. hatte Herr Geheimrath R. Koch in einem Aufsatze: „Wasserfiltration und Cholera", auf die Gefahren hingewiesen, welche bei erneutem Ausbruche einer Epidemie von Seiten des Stralauer Werkes drohen könnten.

Aus gleicher Erwägung fühlte sich dann später, als wirklich Gefahr im Verzuge war, die Sanitätsbehörde veranlasst, in schärfster Weise den Filterbetrieb des Stralauer Werkes zu überwachen und seiner Weiterbenutzung gewisse Grenzen zu ziehen. Sie erliess zu dem Zwecke eine Reihe von Vorschriften, die im Wesentlichen etwa folgendermassen lauteten.

1. Die Qualität des unfiltrirten und des filtrirten Wassers ist täglich auf dem Werke selbst bakteriologisch festzustellen.

2. Die Anzahl der entwickelungsfähigen Keime darf im filtrirten Wasser höchstens 100 pro 1 ^{ccm} betragen.

3. Die Filtrationsgeschwindigkeit soll bei keinem der im Gebrauche befindlichen Filter 100 ^{mm} pro Stunde übersteigen.

4. Es ist ferner täglich ein Mal das Filtrat jedes einzelnen Filters bakteriologisch zu untersuchen; die Beschaffenheit desselben muss in jedem Falle der Bedingung 2 entsprechen.

5. Filtrirtes Wasser, welches mehr als 100 Keime pro 1 ^{ccm} enthält, darf nicht in die Stadt befördert werden.

6. Filterbassins, deren Leistungen den vorstehend angeführten Anforderungen nicht entsprechen, sind von weiterer Benutzung bis zur Beseitigung etwaiger Mängel auszuschliessen.

Diese Vorschriften wurden Mitte August für obligatorisch erklärt. Bei Festlegung des ihnen angepassten Arbeitsplanes mussten sowohl die Grössenverhältnisse der Filteranlage wie auch der gegebene Zeitpunkt berücksichtigt werden.

In den Monaten August und September, um die es sich hier speciell handelt, enthält das Spreewasser immer ungeheure Massen grüner Algen, die mit dem Gesammtnamen „Wasserblüthe" bezeichnet werden. Dieselben kommen zwar als deckenbildendes Material der qualitativen Leistung der

Filter zu Hülfe, vermindern aber andererseits deren Ergiebigkeit in empfindlichstem Grade. Die Abräumung der zurückgehaltenen Schlammschicht ist im Spätsommer schon vorzunehmen, nachdem kaum 10 bis 12 ^{cbm} Wasser per ein Quadratmeter Filterfläche hindurchgesickert sind. Nun beträgt die totale Filterfläche des Stralauer Werkes ungefähr 37 000 ^{qm}; sie wird zu der in Rede stehenden Zeit also undurchlässig oder wenigstens leistungsunfähig sein, sobald sie 370 000 bis 450 000 ^{cbm} Wasser abfiltrirt hat. Die Reinigung würde eine ganze Reihe von Tagen in Anspruch nehmen und ebenso lange müsste die Reinwassergewinnung sistiren, wenn nicht die Filterfläche in eine Anzahl von einander unabhängiger Unterabtheilungen zerlegt wäre, an denen jede Hantirung, also auch das Reinigen ohne Störung des Betriebes zu beliebiger Zeit vorgenommen werden kann.

Solche Abtheilungen oder Einzelfilter besitzt das Stralauer Werk elf. Wird täglich eins davon gereinigt, so ist diese Arbeit an der Gesammtfläche nach elf Tagen vollzogen. Da aber inzwischen nicht mehr als (hoch gerechnet) 450 000 ^{cbm} Wasser abfiltrirt werden konnten, so entfällt auf einen Tag das Quantum von ca. 40 000 ^{cbm}.

Nach § 5 der Vorschriften muss filtrirtes Wasser, welches mehr als 100 Keime pro 1 ^{ccm} enthält, vom Verbrauche ausgeschlossen werden. Erfahrungsmässig ist aber — unter den hier obwaltenden natürlichen Verhältnissen — ein Filter meist erst am zweiten Tage nach der Reinigung fähig, ein dieser Bedingung genügendes Wasser zu liefern. Das am ersten Tage jeder Periode erzielte Filtrat muss daher vom Reinwasserbassin fern gehalten und durch den Abzugscanal wieder in das Spreebett zurückgeleitet werden. Es verbleiben mithin zur Gewinnung von 40 000 ^{cbm} Reinwasser per Tag 9 Filterbassins disponibel.

Da die Filterbassins eine durchschnittliche Flächengrösse von $\frac{37000}{11} = 3363^{qm}$ besitzen, neun davon also eine Fläche von 30 267 ^{qm} repräsentiren, so scheint die Erfüllung der Vorschrift 3 (zulässige maximale Filtrationsgeschwindigkeit 100 ^{mm} per Stunde) gar keinen Schwierigkeiten zu begegnen. Denn wenn das vorläufig in's Auge gefasste Förderquantum (40 000 ^{cbm} per Tag) unter Vermeidung jeglicher Ungleichheit aus den Filtern entnommen wird, stellt sich die stündliche Filtrationsgeschwindigkeit bei 30 267 ^{qm} activer Fläche nur auf $\frac{40000}{24.\ 30267} = 0{\cdot}055^{m} = 55^{mm}$, während 100 ^{mm} erlaubt sein sollen.

Zwei Umstände erschwerten indessen wieder die Herabsetzung der maximalen Filtrationsgeschwindigkeit. Die Filter hatten nämlich von Anbeginn der ungewöhnlich frühzeitig eingetretenen Trockenheit und Hitze bis zur Mitte des Monats Juli einer sehr scharfen Beanspruchung unterlegen. Ihre Periode (Zeit von einer Reinigung bis zur nächsten) währte

nur 5 bis 6 Tage und in Folge der so oft wiederholten Reinigungen machte sich in einigen Filterbassins schon Sandmangel fühlbar. Es musste daher die Ergänzung der Sandschichten ohne Unterbrechung fortgesetzt werden, so dass mit Bestimmtheit doch nur auf 8 Filter bei Gewinnung des täglichen Wasserquantums zu rechnen war. Letzteres konnte freilich nach theilweiser Eröffnung des Müggelseewerkes auf jene oben berechneten 40000 cbm beschränkt werden; in Ermangelung jeglicher Ausgleichsreservoire vertheilte sich jedoch dasselbe auf die einzelnen Stunden des Tages sehr ungleich. Eine zu weit gehende Begünstigung des Stralauer Werkes bei Nivellirung der Ungleicheiten würde das Tegeler Werk benachtheiligt haben. Aus diesem Grunde wurde mit Rücksicht auf die Vorschrift 3 das maximale Stundenquantum auf den Betrag festgesetzt, der sich durch 8 Filter ohne Ueberschreitung einer stündlichen Filtrationsgeschwindigkeit von 100 mm gewinnen liess, rechnungsmässig also auf

$$8.3363.0{\cdot}1 = 2690 = \text{rot } 2700 \text{ cbm}.$$

Diese Grenze ist zwar im Anfang ein wenig überschritten, dafür aber später auf 2500 cbm ermässigt worden.

Um die fortab dem Betriebe zu Grunde gelegte Eintheilung gegen Störungen durch unvorherzusehende Steigerungen des Wasserbedarfs sicher zu stellen, wurde dem Stralauer Werke die Befugniss eingeräumt, sich in Betreff etwaiger Aushülfe auf telegraphischem Wege mit der Ausgleichsstation des Tegeler Werkes direct zu verständigen. Beide Werke waren dadurch in der Lage, sich gegenseitig ohne Verzug nach Bedürfniss zu unterstützen.

Um die bakteriologischen Untersuchungen für die Betriebsführung möglichst nutzbar zu machen, war es erwünscht, das störende Verlaufen der Gelatineplatten zu verhindern und das Wachsthum der Pilzcolonieen zu beschleunigen. Beides wurde erreicht durch einen schwachen Zusatz von Agar zur gewöhnlichen Nährgelatine. Vermöge desselben erlangten die Platten eine grössere Haltbarkeit, und die Zählung konnte fast immer — falls die Temperaturen nicht zu niedrig gewesen waren — nach 48 Stunden vorgenommen werden. Die zum Vergleiche angestellten Züchtungen auf gewöhnlicher Nährgelatine gaben übereinstimmende Zahlen. Es kann demnach gegen den durch Agar angereicherten Nährboden nicht der Einwand erhoben werden, dass er etwa das Wachsthum beeinträchtigt hätte. Uebrigens ist auch — so viel mir bekannt — von Bakteriologen niemals derartiges behauptet worden.

Indem ich mich jetzt an die Mittheilung von Resultaten begebe, nehme ich an, dass dieselben vielleicht deshalb von einigem Interesse sein werden, weil sie mitten aus der grossen Praxis heraus hervorgegangen sind. Ich beginne mit der Gegenüberstellung des unfiltrirten Spreewassers und des Durchschnittsfiltrates, welches in das Reinwasserbassin gelangte:

Tabelle I.

Datum	Rohes Spreewasser Zahl der Keime			Filtrirtes Wasser Zahl der Keime			Reductions-verhältniss	Durchschnittl. maximale Filtr.-Geschw. mm	Maximaler Ueberdruck cm
	1 ccm	0·5 ccm	Durchschnitt	1 ccm	0·5 ccm	Durchschnitt			
20. Aug.	18 784	—	18 784	120	—	120	1 : 156	100	108
21. „	24 080	12060	24 070	70	41	76	1 : 320	99	92
22. „	18 750	—	18 750	88	—	88	1 : 210	99	130
23. „	9 720	5300	10 160	83	45	86	1 : 120	102	134
24. „	14 870	6450	13 800	69	37	71	1 : 190	101	120
25. „	14 880	7450	14 890	32	17	33	1 : 430	96	122
26. „	12 300	6200	12 350	31	15	31	1 : 400	98	136
27. „	10 500	5200	10 450	102	51	102	1 : 102	100	116
28. „	11 080	5600	11 140	95	52	98	1 : 114	114	110
29. „	9 950	5000	9 975	54	29	56	1 : 179	108	134
30. „	10 200	5150	10 225	43	21	43	1 : 240	96	128
31. „	8 900	4500	8 950	37	18	37	1 : 240	88	126
1. Sept.	8 050	4000	8 025	34	16	33	1 : 243	85	132
2. „	10 100	5050	10 100	49	24	49	1 : 206	73	102
3. „	8 040	4000	8 020	46	24	47	1 : 170	78	108
4. „	10 400	5150	10 350	63	32	63	1 : 164	79	106
5. „	8 700	4400	8 750	86	45	88	1 : 100	73	120
6. „	9 550	4700	9 475	28	14	28	1 : 340	80	98
7. „	8 050	4000	8 025	23	12	23	1 : 350	89	74
8. „	13 050	4700	9 450	19	9	19	1 : 500	70	66
9. „	13 050	6600	13 125	18	10	19	1 : 690	88	102
10. „	14 100	7060	14 110	38	17	36	1 : 400	80	100
11. „	9 700	4860	9 710	28	15	29	1 : 335	86	92
12. „	9 350	4700	9 375	21	9	20	1 : 470	77	94
13. „	13 850	6930	13 855	32	15	31	1 : 450	87	104
14. „	12 650	6300	12 625	57	29	58	1 : 220	75	98
15. „	10 850	5400	10 825	41	19	39	1 : 280	78	112
16. „	12 610	6300	12 605	23	13	25	1 : 500	88	110
17. „	8 450	4230	8 455	39	—	39	1 : 220	108	112
18. „	8 630	4310	8 625	30	14	29	1 : 300	92	126
19. „	10 700	5340	10 690	36	17	35	1 : 300	80	106
20. „	9 450	4800	9 525	20	10	20	1 : 475	80	108
21. „	11 850	5940	11 865	32	15	31	1 : 400	80	110
22. „	10 780	5400	10 760	19	9	19	1 : 560	75	90
23. „	6 780	3300	6 690	16	7	15	1 : 446	80	90
24. „	7 050	3520	7 045	38	18	37	1 : 200	80	106
25. „	7 150	3560	7 135	27	13	27	1 : 260	88	104
26. „	8 120	4070	8 130	12	5	11	1 : 740	80	100
27. „	6 750	3400	6 775	13	7	13	1 : 520	70	100
28. „	7 550	3780	7 555	28	15	29	1 : 260	60	84
29. „	8 070	4050	8 085	18	10	19	1 : 421	58	66
30. „	9 080	4530	9 070	35	18	35	1 : 264	67	66
1. Octbr.	8 650	4320	8 643	41	20	41	1 : 211	64	87
2. „	11 320	5670	11 330	38	20	39	1 : 300	57	68
3. „	11 120	5550	11 110	15	7	15	1 : 740	71	36
4. „	10 820	5400	10 810	14	8	15	1 : 720	67	16

Nach Spalte 7 der vorstehenden Tabelle hat das aus dem Reinwasserbassin geschöpfte Mischwasser während der Zeit vom 20. August bis 4. October selten mehr als 100 Keime pro 1 ccm enthalten. Im weiteren Verfolg der Zahlen ergiebt sich, dass sie anfänglich der erlaubten Grenze häufig nahe kamen, darauf aber mehr und mehr herabsanken und sich im Verlaufe des Monats September sogar auffallend günstig gestalteten. Ueberhaupt wird man ziemlich deutlich zwei Perioden unterscheiden können, namentlich wenn man die am Schlusse beigefügte graphische Darstellung überblickt. (Tafel XI. Fig. 1.)

Vom 20. August bis incl. 5. September machen sich bedeutende Schwankungen bemerkbar. Vom 6. September an bis Schluss des Monats und darüber hinaus wird der Gang der Filtration um Vieles regelmässiger und ruhiger.

Sucht man nach dem Grund dieser Erscheinung, so kann man denselben nicht ohne Weiteres von sonst als massgeblich geltenden Faktoren ableiten. Es ist zwar anfänglich eine etwas grössere Filtrationsgeschwindigkeit angewendet worden als späterhin; auch sind die Filter im Monat August bisweilen einer grösseren Pressung ausgesetzt gewesen als im September, jedoch reichen die Unterschiede zur Erklärung der erheblichen Aufbesserung der Filterleistungen in der zweiten Periode nicht hin.

Ich will nun gleich vorweg bemerken, dass die Aufdeckung der wahren Ursachen allein den bakteriologischen Specialuntersuchungen der einzelnen Filter zu danken gewesen ist.

Bevor ich auf die Ergebnisse dieser Arbeiten näher eingehe, sehe ich mich genöthigt, auf einige Unvollkommenheiten des Stralauer Werkes hinzuweisen, weil sie später zur Erklärung mancher Einzelheiten heranzuziehen sein werden.

Das Stralauer Werk, die älteste Filteranlage Deutschlands, entstand im Jahre 1856 und umfasste ursprünglich nur vier Filterbassins. Allmählich wurden, dem zunehmenden Bedürfniss entsprechend, neue Filter angegliedert, bis deren Anzahl auf elf gestiegen war. Der Ausbau erfolgte, wie es in der Natur der Sache lag, nicht nach einem von vornherein entworfenen Gesammtplan, sondern unter Benutzung der billigsten Gelegenheiten, welche sich beim Grundstückserwerb darboten. In der baulichen Ausführung machte sich zuletzt insofern ein Unterschied geltend, als die drei letzten, im Jahre 1873 errichteten Filterbassins eine frostsichere Ueberdeckung erhielten. Das fertige Werk verfügte also schliesslich über acht offene und drei überwölbte Filter. Trotz ihres verschiedenen Alters haben alle Filter dieselbe primitive Ausrüstung — nebenbei bemerkt: ein Beweis, wie wenig Fortschritte die Filtrationstechnik in der Zwischenzeit gemacht hatte. In erster Linie ist hervorzuheben das gänzliche Fehlen von Re-

gulirvorrichtungen, welche das Einstellen eines Filters auf eine beabsichtigte Filtrationsgeschwindigkeit gestatten. Jedes Filter ist durch ein tiefliegendes Rohr direct mit dem Reinwasserbassin in Verbindung gesetzt und steht zu diesem im Verhältniss eines communicirenden Gefässes. Die Filtrationsgeschwindigkeit lässt sich nicht anders regeln, als dass der Reinwasserschieber r (siehe Fig. 1) wie eine Drosselklappe benutzt wird.

Es wird zu Anfang der Periode bei r nur eine winzige Durchschnittsöffnung hergestellt, darauf dieselbe von Tag zu Tag erweitert, bis zuletzt der volle Querschnitt des Verbindungsrohres freigelegt. Das mechanische Princip, welches dieser Handhabung zu Grunde liegt, ist das der willkürlichen Theilung der Widerstände, wenn deren Gesammtheit einer gewissen Widerstandshöhe (hier die Niveaudifferenz zwischen Filter- und Reinwasserbassin) gleichkommen muss. Auch ohne weitläufige Erörterungen leuchtet sofort ein, dass dem Bassinwärter jeglicher Anhalt dafür fehlt, wie er die

Fig. 1 (Querschnitt).

allmählich fortschreitende Erweiterung der Durchflussstelle bei r vorzunehmen hat. Ist ihm vollends die Aufgabe gestellt, eine behördlich festgesetzte Filtrationsgeschwindigkeit inne zu halten, so bleibt nichts übrig, als täglich ein oder mehrere Male den Zufluss des unfiltrirten Wassers zum Filter abzusperren und zu messen, um wie viel der Wasserspiegel im Filter, während dieses fortarbeitet, innerhalb einer Stunde sinkt. Soll z. B. eine stündliche Filtrationsgeschwindigkeit von 100 mm nicht überschritten werden, so darf auch der Wasserspiegel im Filter nach Absperrung des Zuflusses um nicht mehr als höchstens 100 mm in einer Stunde sinken.

Trotz ihrer grossen Umständlichkeit ist diese Controle thatsächlich — so lange die obigen polizeilichen Vorschriften in Kraft waren — täglich bei allen Filtern ausgeübt worden. Sie wurde bisweilen durch Unruhe des Wasserspiegels erschwert, vielfach aber geradezu illusorisch gemacht durch einen anderen ziemlich versteckten Umstand.

Die Durchflussgeschwindigkeit des filtrirten Wassers durch den Reinwasserschieber r (Fig. 1) hängt nämlich davon ab, um wie viel der Wasser-

spiegel im Reinwasserbassin tiefer liegt als derjenige in den Filtern. Während der Wasserstand in den Filtern constant derselbe bleibt, ändert er sich im Reinwasserbassin unaufhörlich; er sinkt oder steigt je nachdem die stündliche Entnahme von Reinwasser zu oder abnimmt. Da vollends der nutzbare Inhalt des Reinwasserbassins sehr klein ist (kaum 1500 cbm), so zieht jede erhebliche Veränderung im Gange der Wasserförderung schon nach wenigen Minuten eine entsprechende Senkung oder Hebung des regulirenden Wasserspiegels nach sich. Die Filter müssen daher bald schneller, bald langsamer arbeiten. Würde sich die Wirkung der Niveauschwankungen im Reinwasserbassin sofort gleichmässig auf alle Filter erstrecken, so wäre sie ohne besonderen Nachtheil. Das trifft aber in Folge der ungünstigen Anordnung der Filter gegenüber dem Reinwasserbassin keineswegs zu.

Um die Unbeständigkeit des Gegendruckes vom Reinwasserbassin aus für die einzelnen Filter unschädlich zu machen, wäre ein Arrangement nach Fig. 2 nothwendig gewesen.

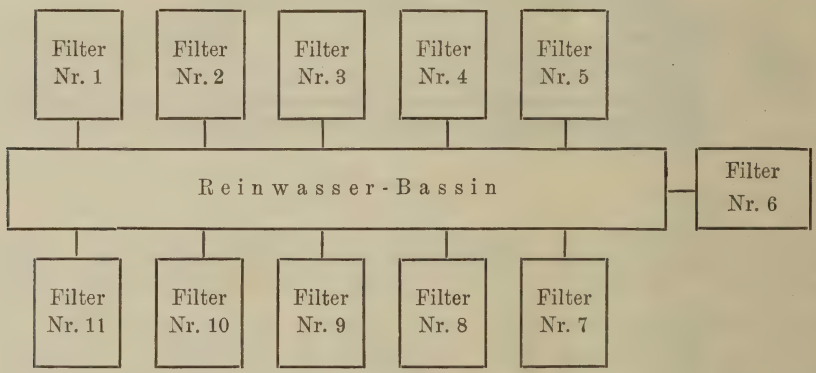


Fig. 2.

Jedes Filter hätte in diesem Falle eine eigene und möglichst abgekürzte Verbindung mit dem Reinwasserbassin erhalten, und die Bewegungshindernisse, welche das gereinigte Wasser auf dem Wege zur Sammelstelle zu überwinden hat, würden für alle Filter gleich gross gewesen sein, so dass sie sämmtlich bei zunehmendem Drucke ihre Arbeit in übereinstimmender Weise hätten beschleunigen können. Statt dessen ist aber mit der Zeit die auf Tafel VII dargestellte Anordnung entstanden. Die Fehler derselben sind offenkundig. Betrachten wir z. B. die Filtergruppe Nr. 1 bis 4. Ihr Filtrat wird durch das gemeinschaftliche Rohr *m* fortgeleitet. Aber während dieses von Filter Nr. 4 aus nur einen Weg von 90 m Länge zurückzulegen hat,

muss es von Nr. 1 die doppelte Strecke durchlaufen. Noch viel grösser ist der Unterschied im Vergleich zu den Filtern Nr. 5 und 6. In Folge dieser grossen Ungleichheit der Abstände reagirt jede Druckvermehrung unmittelbar und in ihrer vollen Stärke zunächst auf die dem Reinwasserbassin nächst gelegenen Filter; erst allmählich und im Verhältniss der Abstände abgeschwächt theilt sie sich den entfernteren Filterbassins mit. Der Uebelstand hätte sich vermindern lassen durch gleichmässigere Vertheilung des pro Tag geförderten Wasserquantums über alle 24 Stunden. Das lag — wie schon oben gezeigt — ausser dem Bereiche der Möglichkeit, und so kam es, dass während des Ueberganges von geringer zu grosser stündlicher Leistung einzelne Filter vorübergehend in ein viel schnelleres Arbeitstempo geriethen, als wohl im Durchschnitt der grossen Filterfläche entsprochen hätte. Genaueres konnte bei der Schnelligkeit, mit welcher sich der Vorgang vollzog, nicht festgestellt werden, aber in den bakteriologischen Resultaten spiegelte sich derselbe deutlich wieder.

Da ein gereinigtes Filter im Anfang seiner Wiederbenutzung kein Wasser liefert, welches strengeren hygienischen Anforderungen genügt, so musste mit Rücksicht auf § 5 der sanitätspolizeilichen Verordnung das zuerst gewonnene Filtrat abgelassen werden. Auch dazu fehlte es an passenden Einrichtungen. Zum Ablassen konnte nur der sogenannte Sandhahn benutzt werden, der von Haus aus lediglich den Zweck hat, das Filter bei irgend welcher Veranlassung trocken zu legen. War der Zeitpunkt gekommen, wo nach vorliegenden Erfahrungen das Filtrat als benutzbar angesehen werden durfte, so wurde der Sandhahn geschlossen und darauf der Reinwasserschieber geöffnet, d. h. die Communication mit dem Reinwasserbassin hergestellt. Die Umschaltung, wenn sie in der angegebenen Reihenfolge stattfand, brachte stets eine Störung im Gange des betreffenden Filters mit sich; denn es ist klar, dass dasselbe ausser Druck versetzt wurde, nachdem der Sandhahn geschlossen, und dass es gleich darauf plötzlich wieder unter Druck gerieth, sobald der Reinwasserschieber geöffnet war. Das Filter erlitt dadurch gleichsam einen Stoss und wurde beunruhigt. Um diesen Uebelstand abzuhelfen, wurden beide Schieber nicht nach einander, sondern gleichzeitig (durch zwei Mann) gehandhabt, der Sandhahn langsam geschlossen und der Reinwasserschieber in entsprechendem Maasse geöffnet. Aber wo sollte ein Anhalt dafür hergenommen werden?

Dazu diente ein dicht vor dem Reinwasserschieber angebrachter Schwimmer *s* (siehe Tafel VIII) mit aufgesetztem Holzstabe. An einer Scala des Stabes konnte der Druck abgelesen werden, dem jeweilig ein Filter während der Abwickelung seiner Periode unterlag. War nach beendigtem Ablaufen (wie ich das Beiseiteschaffen mangelhaften Filtrates nenne) bei

irgend einem Filter der Zeitpunkt für das Umschalten gekommen, so musste diese Manipulation so vorgenommen werden, dass der dem Filter zugehörige Schwimmerstab sich weder hob noch senkte. Indicirte er z. B. 30 cm Druckverlust im Sande, so war thunlichst dafür zu sorgen, dass er auf gleicher Einstellung stehen blieb. Nach einiger Schulung besorgte das Betriebspersonal diese etwas penible Verrichtung mit anerkennenswerther Genauigkeit.

Wie alles Uebrige war auch die Entnahme von Wasserproben aus den einzelnen Filtern mit Umständlichkeiten verknüpft; sie waren nicht anders zu erlangen, als durch Lösung der Verschraubung *v* in dem Bleirohr, welches das verticale Schwimmrohr *s* mit dem Hauptrohr *R* für das abzuleitende Reinwasser verband (siehe Tafel VIII Schnitt *cd*). Nachdem darauf der bei *t* angesetzte Schenkel des Bleirohres ein wenig seitwärts gebogen und die mit der Hand berührten Stellen mit Sublimat abgewaschen worden, liess man den Wasserstrahl aus der frei gemachten Oeffnung längere Zeit ausfliessen. Diese Vorsicht war deshalb geboten, weil bei geringer Eröffnung des Reinwasserschiebers in dem Winkel bei *w* (siehe Tafel VIII) Wasser stagnirt und dadurch eine Bereicherung an Keimen erfahren haben konnte. Obwohl das bei *v* ausfliessende Wasser sich in die enge Schieberkammer ergoss und daraus nur durch Auspumpen entfernt werden konnte, wurde doch für jedes Filter eine Handpumpe angeschafft und täglich ausreichende Bedienung dazu gestellt.

Nachdem so alle erdenklichen Vorkehrungen getroffen waren, welche die Befolgung der Vorschriften als nothwendig erscheinen liess, wurden bei jedem Filter täglich ein Mal Wasserproben entnommen und auf ihren Bakteriengehalt geprüft. Ich reihe hier die Ergebnisse an einander (siehe auch Tafel IX, X u. XI), sowohl tabellarisch wie graphisch und unterziehe dieselben jetzt näherer Prüfung.

Man kann auf die Richtigkeit der Zählungen, welche in der Tabelle Nr. II wiedergegeben sind, einigermassen die Probe machen. Da täglich eine Untersuchung aller zur Versorgung contribuirender Filter stattfand, musste sich daraus ungefähr der Keimgehalt des im Reinwasserbassin zusammenströmenden Wassers ermitteln lassen. Ein belangreicher Aufenthalt des filtrirten Wassers in diesem Bassin war in Anbetracht der geringen Grösse desselben und der Anordnung der Zuflüsse ausgeschlossen.

Bei Ausführung der Rechnung durfte nicht ohne Weiteres der Durchschnitt gezogen werden; die Filter haben verschiedene Flächengrösse und waren nicht sämmtlich auf gleiche Geschwindigkeit eingestellt. Um die Revision der Rechnung zu ermöglichen, führe ich den Flächeninhalt der einzelnen Filter an; die effectiven Filtrationsgeschwindigkeiten sind für jeden Tag in den folgenden Tabellen Nr. II a bis l angegeben.

Tabelle II.

a) Filter Nr. I.

Datum	Zahl der entwickelungsfähigen Keime			Je 1000 K. d. Rohwassers stehen gegenüber im Filtrat	Eingemessene Filtrations-Geschwindigkeit mm	Ueberdruck cm
	1 ccm	0·5 ccm	Durchschn.			
Aug. 31.	gereinigt					
Sept. 1.	75	38	76			
2.	35	17	34	3·3	75	28
3.	16	7	15	1·8	75	26
4.	19	9	19	1·8	70	32
5.	34	16	33	3·5	105	42
6.	29	14	29	3·1	100	50
7.	26	12	25	3·1	110	57
8.	15	8	16	1·7	85	48
9.	12	5	11	0·8	100	65
10.	15	7	15	1·1	75	57
11.	18	10	19	2·0	95	78
12.	9	4	9	1·0	100	98
13.	gereinigt			2·1	99	53
14.	27	14	28	2·2	40	29
15.	12	5	11	1·0	65	30
16.	15	8	15	1·2	90	35
V. 17.	36	19	37	4·3	100	47
N. 17.	12		12	1·04	80	38
18.	9	4	9	1·0	100	49
19.	14	8	15	1·4	110	57
20.	7	4	8	1·8	100	70
V. 21.	17		17	1·4	85	80
N. 21.	12	5	11	1·0	80	95
22.	7	4	8	0·7	100	106
23.	6	3	6	0·9	75	121
24.	15	8	15	2·1	60	
25.	gereinigt			1·6	83	46
26.	4	2	4	2·0	70	35
27.	10	4	9	1·5	70	36
28.	7	4	7	1·0	100	44
29.	3	1	3	0·4	90	39
30.	3	2	3	0·3	100	40
Octbr. 1.	2	1	2	0·2	100	44
2.	2	1	2	0·2	90	43
3.	2	0	2	0·2	90	48
4.	0	1	1	0·1	50	35
				0·6	84	40

b) Filter Nr. II.

Datum	Zahl der entwickelungsfähigen Keime			Je 1000 K. d. Rohwassers stehen gegenüber im Filtrat	Eingemessene Filtrationsgeschwindigkeit mm	Ueberdruck cm
	1 ccm	0·5 ccm	Durchschn.			
Aug. 31.	20	11	21	2·4	70	35
Sept. 1.	16	8	16	2·0	60	40
2.	15	7	15	1·5	85	50
3.	13	6	13	1·5	90	55
4.	17	7	16	1·6	80	59
5.	34	16	33	3·8	110	75
6.	25	12	25	2·6	100	80
7.	13	6	13	1·5	110	82
8.	9	4	9	1·0	85	69
9.	11	5	11	1·0	76	93
10.	29	15	30	2·0	60	77
11.	gereinigt			1·9	84	65
12.	26	13	26	2·8	50	43
13.	39	19	39	3·0	70	57
14.	33	17	34	2·7	90	64
15.	17	8	17	1·6	90	70
16.	21	9	20	1·6	90	66
V. 17.	60	29	59	7·0	110	75
N. 17.	20		20	2·4	90	65
18.	21	11	21	2·4	110	105
19.	20	9	19	1·8	110	114
20.	16	9	17	1·8	100	118
V. 21.	gereinigt			2·7	91	78
N. 21.						
22.	30	16	31	3·0	50	41
23.	13	7	13	2·0	60	49
24.	13	7	13	1·9	80	66
25.	15	8	15	2·0	90	64
26.	8	3	7	1·0	100	80
27.	9	5	10	1·5	80	76
28.	9	4	9	1·2	60	80
29.	5	3	5	0·6	60	80
30.	3	2	3	0·3	60	83
Octbr. 1.	9	5	9	1·0	60	90
2.	5	2	5	0·4	50	79
3.	3	2	3	0·3	70	94
4.	5	3	5	0·4	40	44
				1·2	66	72

c) Filter Nr. III.

Datum	Zahl der entwickelungsfähigen Keime			Je 1000 K. d. Rohwassers stehen gegenüber im Filtrat	Eingemessene Filtrationsgeschwindigkeit mm	Ueberdruck cm
	1 ccm	0·5 ccm	Durchschn.			
August 29.	gereinigt					
30.	370	190	375			
31.	19	10	20	2·3	90	55
Septbr. 1.	35	18	36	4·5	95	52
2.	25	12	25	2·5	100	52
3.	72	37	73	9·1	90	51
4.	63	31	63	6·1	80	65
5.	74	38	75	8·7	95	78
6.	54	26	53	5·6	80	80
7.	13	7	14	2·0	100	96
8.	19	9	19	1·7	65	80
9.	gereinigt			4·7	88	68
10.	103	51	103			
11.	38	18	37	3·9	90	40
12.	22	10	24	2·9	74	40
13.	38	20	39	2·8	100	58
14.	78	40	80	6·6	80	55
15.	42	20	41	3·8	100	70
16.	37	17	36	2·9	100	75
V. 17.	132	65	131	15·3	110	90
N. 17.	28		28	3·3	90	80
18.	19	11	20	2·3	100	108
19.	32	17	33	3·1	100	108
20.	gereinigt			4·7	94	72
V. 21.	252		252			
N. 21.	54	28	55	4·6	50	35
22.	32	15	31	2·9	50	35
23.	14	7	14	2·1	85	48
24.	27	13	27	3·9	90	58
25.	10	4	9	1·3	70	59
26.	7	3	7	0·9	90	78
27.	5	2	5	0·8	100	90
28.	7	3	7	0·9	60	86
29.	10	5	10	1·2	60	85
30.	7	3	7	0·8	70	92
October 1.	15	8	15	1·7	70	95
2.	10	5	10	0·9	40	82
3.	13	7	13	1·2	50	95
4.	6	3	6	0·5	35	42
				1·7	66	70

d) Filter Nr. IV.

Datum	Zahl der entwickelungsfähigen Keime			Je 1000 K. d. Rohwassers stehen gegenüber im Filtrat	Eingemessene Filtrationsgeschwindigkeit	Ueberdruck
	1 ccm	0·5 ccm	Durchschn.		mm	cm
August 29.	gereinigt					
30.	1500	756	1506			
31.	42	21	42	4·7	100	55
Septbr. 1.	17	8	17	2·1	95	52
2.	23	10	21	2·0	100	55
3.	37	17	35	4·3	90	64
4.	66	32	65	6·3	80	60
5.	gereinigt			3·9	93	57
6.	62	34	65			
7.	46	24	47	6·0	50	25
8.	23	12	23	2·5	95	43
9.	20	9	19	1·4	100	53
10.	26	12	25	1·9	75	45
11.	13	6	13	1·4	75	54
12.	18	10	14	1·6	90	69
13.	15	8	16	1·1	90	75
14.	15	8	16	1·2	70	80
15.	17	8	17	1·6	90	95
16.	11	5	11	0·9	80	100
V. 17.	315	160	317	38·4	120	100
N. 17.	15		15	1·8	100	90
18.	16	7	15	1·8	80	125
19.	gereinigt			4·7	85	59
20.	75	39	77	8·1	70	40
V. 21.	90		90	3·3	70	46
N. 21.	39	19	39	7·7	70	36
22.	33	16	32	3·0	80	50
23.	22	10	21	3·1	95	60
24.	27	15	29	4·1	90	69
25.	13	7	13	1·9	95	72
26.	15	7	15	1·9	100	91
27.	14	8	15	2·2	80	104
28.	22	12	23	3·0	60	98
29.	45	23	45	5·5	40	94
30.	gereinigt			4·0	77	69
October 1.						
2.						
3.						
4.						

e) Filter Nr. V.

Datum	Zahl der entwickelungsfähigen Keime			Je 1000 K. d. Rohwassers stehen gegenüber im Filtrat	Eingemessene Filtrationsgeschwindigkeit mm	Ueberdruck cm
	1 ccm	0·5 ccm	Durchschn.			
August 28.	gereinigt					
29.	320	161	321			
30.	46	24	47	4·5	70	94
31.	25	13	26	3·0	100	94
Septbr. 1.	40	22	41	5·1	100	110
2.	40	18	38	7·0	75	95
3.	58	27	56	3·8	85	112
4.	gereinigt			4·7	86	101
5.	320	162	322			
6.	24	11	23	2·6	80	70
7.	19	9	19	2·4	90	78
8.	17	9	18	2·0	85	61
9.	9	5	10	0·8	100	80
10.	20	11	21	1·5	95	63
11.	16	7	15	1·5	80	87
12.	9	5	10	1·0	80	100
13.	8	4	8	0·6	90	113
14.	36	19	37	2·9	80	99
15.	13	6	13	1·2	70	115
16.	10	4	9	0·7	80	118
V. 17.	102	50	101	12·1	100	108
N. 17.	22		22	2·5	90	90
18.	gereinigt			2·6	86	92
19.	32	15	31	2·9	60	61
20.	19	10	19	2·0	70	72
V. 21.	32		32	2·6	90	84
N. 21.	19	9	19	1·6	80	75
22.	11	5	11	1·0	80	80
23.	7	4	7	1·0	70	88
24.	24	12	24	3·4	70	102
25.	20	11	21	3·0	70	100
26.	8	4	8	1·0	60	115
27.	5	2	5	0·8	60	118
28.	gereinigt			1·9	71	89

f) Filter Nr. VI.

Datum	Zahl der entwickelungsfähigen Keime			Je 1000 K. d. Rohwassers stehen gegenüber im Filtrat	Eingemessene Filtrationsgeschwindigkeit mm	Ueberdruck cm
	1 ccm	0·5 ccm	Durchschn.			
August 28.	166	80	163			
29.	80	42	82	8·3	50	105
30.	45	23	46	4·5	80	101
31.	24	11	23	2·5	100	110
Septbr. 1.	43	21	43	5·4	100	126
2.	48	23	47	4·7	90	108
3.	gereinigt			5·1	84	110
4.	70	34	69	6·7	80	75
5.	478	248	487	55·9	90	93
6.	40	18	38	4·2	70	70
7.	28	14	28	3·5	80	83
8.	31	16	31	3·5	85	79
9.	38	18	37	2·9	100	95
10.	36	17	35	2·5	95	75
11.	29	14	29	2·9	90	98
12.	27	13	27	3·0	80	110
13.	38	20	39	2·8	100	126
14.	66	34	67	5·3	80	110
15.	30	16	31	2·9	90	128
16.	19	9	19	1·4	80	128
V. 17.	gereinigt			7·5	86	98
N. 17.						
18.	33	17	33	3·8	90	85
19.	45	23	45	4·2	60	90
20.	11	6	12	1·3	80	90
V. 21.	50		50	4·2	88	100
N. 21.	11	5	11	0·9	85	90
22.	21	11	21	2·0	70	96
23.	13	7	13	1·9	95	103
24.	44	21	43	6·1	70	114
25.	44	21	43	6·1	70	114
26.	37	19	37	4·6	60	128
27.	gereinigt			3·5	77	101

g) Filter Nr. VII.

Datum		Zahl der entwickelungsfähigen Keime			Je 1000 K. d. Rohwassers stehen gegenüber im Filtrat	Eingemessene Filtrationsgeschwindigkeit	Ueberdruck
		1 ccm	0·5 ccm	Durchschn.		mm	cm
August	31.		gereinigt				
Septbr.	1.	98	46	92	12·0	70	41
	2.	19	8	17	1·7	90	40
	3.	25	13	26	3·3	70	38
	4.	28	13	27	2·6	70	43
	5.	86	42	85	9·8	70	54
	6.	17	10	18	2·0	80	60
	7.	12	7	13	1·6	100	67
	8.	13	7	14	1·6	75	60
	9.	12	6	12	0·9	100	79
	10.	18	10	19	1·4	90	70
	11.	17	8	17	1·8	90	87
	12.	9	4	9	1·0	80	105
	13.	11	6	12	0·8	80	114
	14.		gereinigt		3·1	82	66
	15.	87	43	87	8·0	70	49
	16.	32	17	33	2·6	70	52
V.	17.	262	129	260	31·0	100	65
N.	17.	22		22	2·7	80	51
	18.	11	5	11	1·3	100	64
	19.	18	9	18	1·7	100	62
	20.	34	16	33	3·5	100	62
V.	21.	29		29	2·5	90	70
N.	21.	9	4	9	0·8	95	74
	22.	7	3	7	0·7	70	85
	23.	3	1	3	0·5	85	96
	24.	13	7	13	1·8	90	99
	25.	4	2	4	0·6	70	100
	26.		gereinigt		4·4	86	71
	27.	10	5	10	1·5	40	40
	28.	23	12	23	3·1	50	47
	29.	5	3	5	0·6	70	50
	30.	4	2	4	0·4	70	46
October	1.	13	6	13	1·5	60	48
	2.	11	6	11	1·0	60	46
	3.	1	0	1	0·1	80	52
	4.	1	0	1	0·1	30	34
					1·0	58	45

h) Filter Nr. VIII.

Datum	Zahl der entwickelungsfähigen Keime			Je 1000 K. d. Rohwassers stehen gegenüber im Filtrat	Eingemessene Filtrationsgeschwindigkeit mm	Ueberdruck cm
	1 ccm	0·5 ccm	Durchschn.			
August 1.	gereinigt					
Septbr. 1.						
2.	360	175	352			
3.	118	60	119	15·0	50	54
4.	102	49	100	10·0	60	52
5.	210	98	203	22·9	70	71
6.	35	17	35	4·0	60	65
7.	14	7	17	1·7	60	74
8.	16	8	16	1·7	50	61
9.	25	13	26	2·0	90	85
10.	27	13	26	1·8	85	72
11.	15	8	16	1·6	70	89
12.	17	9	18	2·0	60	103
13.	15	8	15	1·1	80	108
14.	19	10	20	1·5	70	105
15.	45	23	46	4·2	60	117
16.	gereinigt			5·3	66	81
V. 17.						
N. 17.						
18.	216	106	214			
19.	137	70	139	13·0	70	60
20.	43	21	43	4·5	80	70
V. 21.	80		80	7·1	60	74
N. 21.	40	22	42	3·6	80	70
22.	33	16	33	3·0	80	79
23.	18	10	19	2·9	70	82
24.	24	13	25	3·6	70	94
25.	21	11	21	3·0	70	87
26.	6	3	6	0·7	60	108
27.	13	7	13	2·0	50	103
28.	47	24	47	6·3	60	89
29.	23	11	22	2·7	40	80
30.	32	15	22	3·3	60	80
October 1.	60	29	59	6·7	40	84
2.	56	27	55	5·0	30	73
3.	37	19	37	3·3	30	87
4.	gereinigt			4·4	59	82

i) Filter Nr. IX.

Datum		Zahl der entwickelungsfähigen Keime			Je 1000 K. d. Rohwassers stehen gegenüber im Filtrat	Eingemessene Filtrationsgeschwindigkeit mm	Ueberdruck cm
		1 ccm	0·5 ccm	Durchschn.			
Septbr.	7.	gereinigt					
	8.	400	210	410			
	9.	102	50	101			
	10.	41	19	41	3·0	50	38
	11.	20	11	21	2·2	40	40
	12.	29	15	29	3·2	30	40
	13.	60	32	62	4·4	60	55
	14.	120	59	119	9·4	60	70
	15.	60	29	59	5·5	70	87
	16.	78	37	76	6·0	70	88
V.	17.	291	147	292	34·0	100	90
N.	17.	63		63	8·0	70	75
	18.	50	26	51	6·3	60	98
	19.	44	23	45	4·2	50	99
	20.	80	42	82	8·6	60	90
V.	21.	114		114	9·6	70	100
N.	21.	51	27	53	4·5	60	90
	22.	gereinigt			7·8	61	76
	23.	?	?	?			
	24.	?	?	?			
	25.	40	19	39	5·4	50	54
	26.	11	5	11	1·4	40	52
	27.	23	12	24	3·6	60	75
	28.	21	10	21	2·9	60	68
	29.	20	9	19	2·3	60	71
	30.	18	10	19	2·1	60	70
Octbr.	1.	20	11	21	2·4	60	74
	2.	23	12	23	2·0	60	68
	3.	15	8	15	1·3	60	75
	4.	16	7	15	1·3	20	38
					2·5	53	61

k) Filter Nr. X.

Datum	Zahl der entwickelungsfähigen Keime			Je 1000 K. d. Rohwassers stehen gegenüber im Filtrat	Eingemessene Filtrationsgeschwindigkeit mm	Ueberdruck cm
	1 ccm	0·5 ccm	Durchschn.			
	7. bis 18. September Sand aufgefüllt.					
Septbr. 19.	2260	1140	2270			
20.	440	216	436			
V. 21.	210	117	222			
N. 21.	103	51	103			
22.	72	37	73			
23.	58	30	59	8·4	70	66
24.	64	31	63	9·0	80	85
25.	21	11	21	2·6	80	100
26.	33	16	33	5·0	70	103
27.	35	18	35	4·7	40	97
28.	101	49	99	12·3	40	90
29.	62	30	62	7·0	40	90
30.	65	32	65	7·7	40	94
Octbr. 1.	67	33	67	5·5	20	84
2.	53	27	53	4·8	20	95
3.	13	6	13	1·2	20	45
				6·2	47	86

l) Filter Nr. XI.

	7. bis 11. September Sand aufgefüllt.					
Septbr. 12.	750	370	745			
13.	580	300	590			
14.	635	320	637			
15.	170	87	172			
16.	106	51	104			
17.	132	69	135			
18.	78	37	76	9·0	65	45
19.	120	56	116	10·9	60	51
20.	97	51	99	10·0	70	70
21.	53	25	51	4·3	95	90
22.	146	71	144	13·3	60	93
23.	97	47	95	14·1	70	100
24.	141	72	143	20·0	50	113
25.	88	43	87	12·2	40	100
26.	40	19	39	4·8	40	115
27.	47	24	47	6·9	30	110
28.	210	103	208	27·0	20	96
29.	gereinigt			12·0	54	90

Tabelle III
zur Berechnung des Mischwerthes.

Datum	Filter Nr.:											Mischwasser	
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	gef.	berechn.
Septbr. 6.	29	25	53	—	23	38	18	35	124	—	—	28	38
7.	25	13	14	47	19	28	13	14	—	—	—	23	19
8.	16	9	19	23	18	31	14	16	—	—	—	19	20
9.	11	11	—	19	10	37	12	26	—	—	—	19	18
10.	15	30	103	25	21	35	19	26	41	—	—	36	30
11.	19	—	37	13	15	29	17	16	21	—	—	29	21
12.	9	26	21	14	10	27	9	18	29	—	—	20	16
13.	—	39	39	16	8	39	12	15	62	—	—	31	28
14.	28	34	80	16	37	67	—	20	119	—	—	58	50
15.	11	17	41	17	13	31	87	46	59	—	—	39	37
16.	15	20	36	11	9	19	33	—	76	—	—	25	26
V. 17.	37	59	131	317	101	—	260	—	292	—	—	143	170
N. 17.	12	20	28	15	22	—	22	—	63	—	—	30	26
18.	9	21	20	15	—	33	11	—	51	—	76	29	25
19.	15	19	33	—	31	45	18	139	45	—	116	35	41
20.	8	17	—	77	19	12	33	43	82	—	99	20	37
V. 21.	17	—	252	90	32	50	23	80	114	—	?	60	64
N. 21.	11	—	55	39	19	11	9	42	53	—	51	31	30
22.	8	31	31	32	11	21	7	33	—	—	125	19	29
23.	6	13	14	21	7	13	3	19	—	—	95	15	18
24.	15	13	27	29	24	43	13	25	—	—	143	37	31
25.	—	15	9	13	21	43	4	21	39	63	87	27	26
26.	4	7	7	15	8	37	—	6	11	21	39	11	14
27.	9	10	5	15	5	—	10	13	24	33	47	13	14
28.	7	9	7	23	—	—	23	47	21	35	208	29	28
29.	3	5	10	45	—	49	5	22	19	99	—	19	22
30.	3	3	7	—	62	47	4	32	19	62	—	19	23
Oct. 1.	2	9	15	93	17	47	13	59	21	65	—	41	31
2.	2	5	10	62	15	44	11	55	23	67	—	39	25
3.	2	3	13	7	6	23	1	37	15	53	—	15	12

Grösse des Filterbassins.

offene . .	Filter	Nr. 1	umfasst	3035 qm	Fläche
	„	„ 2	„	3035 „	„
	„	„ 3	„	3035 „	„
	„	„ 4	„	3035 „	„
	„	„ 5	„	3740 „	„
	„	„ 6	„	3530 „	„
	„	„ 7	„	4375 „	„
	„	„ 8	„	4495 „	„
überwölbte	„	„ 9	„	2877 „	„
	„	„ 10	„	2877 „	„
	„	„ 11	„	3026 „	„

Im Ganzen herrscht zwischen den berechneten und den an Reinwasserproben vorgenommenen Zählungen viel Uebereinstimmung, mehr jedenfalls als von vornherein erwartet wurde. An manchen Tagen decken sich die Zahlen fast vollständig, an den übrigen weichen sie wenigstens nicht sehr von einander ab.

Während bei den graphischen Darstellungen (Tafel IX, X u. XI) der aufgefundene Keimgehalt direct aufgetragen wurde, ist in den entsprechenden Tabellen für jedes Filter und jeden Tag das sogenannte Reductionsverhältniss abgeleitet. Dieser Quotient ist jedoch für Durchschnittsberechnungen wenig geeignet. Ich habe ihn deshalb auf eine praktisch brauchbarere Form gebracht, indem ich ausdrückte, wie viel Keime des filtrirten Wassers auf je tausend des unfiltrirten entfallen. Demgemäss sind die Tabellen sub II um je eine Spalte erweitert worden.

Bei Durchsicht derselben wird man ferner bemerken, dass einzelne Zahlen eingeklammert sind. Dadurch sollte angedeutet werden, welches Wasser nicht in das Reinwasserbassin gelangte und von der Verwerthung ausgeschlossen blieb. Es war immer das zuerst (bei Beginn der Periode) gewonnene Filtrat. Wir sehen, dass die anfängliche Keimzahl trotz geringer Filtrationsgeschwindigkeit nicht allein die erlaubte Grenze (100 per 1 ccm) überschritt, sondern häufig bis in die Tausende stieg. Auf solches Wasser musste natürlich Verzicht geleistet werden. Ueber den Zeitpunkt, wann die Ueberführung des Filtrates in das Reinwasserbassin statthaft war, gab die bakteriologische Analyse nach einigen Wiederholungen einen sicheren Aufschluss. Von den offenen Filtern lieferten die kleinen Nr. 1 bis 4 meist schon nach 12 Stunden, die grösseren Nr. 5 bis 8 nach 18 Stunden, die überwölbten Filter dagegen erst nach $1^1/_2$ bis 2 Tagen vorschriftsmässiges Wasser. Quantitativ genommen entsprach die abzulassende Wassermenge bei den offenen Filtern etwa 1 m Wassersäule, bei den bedeckten oder über-

wölbten betrug sie doppelt so viel. Um ein wegen Reinigung pausirendes Filter baldigst wieder benutzen zu können, wurde diese Arbeit thunlichst beschleunigt und das Ablassen des ersten Filtrats schon während der Anfüllung mit Wasser, also über Nacht vorgenommen.

Viel Wasser ging ausserdem verloren, wenn ein Filter nach Ergänzung seiner Sandschicht wieder in Betrieb gesetzt wurde. In diesem Falle erwies es sich für Reinwassergewinnung kaum nach 5 Tagen wieder tauglich und behielt überdies noch längere Zeit einen hohen Grad von Empfindlichkeit. Indessen fallen die daraus entstehenden Wasserverluste weniger in's Gewicht als diejenigen, welche die häufige Reinigung mit sich bringt, da das Auffüllen der Sandschicht nicht eher zu erfolgen pflegt, als bis allmählich die Hälfte der Sandschicht (30 cm) mit dem Spaten abgestochen ist, und darüber vergeht etwa ein Jahr. Ist innerhalb dieses Zeitraumes das Filter 30 mal gereinigt und dann am Schlusse aufgefüllt worden, ist ferner nach jeder Reinigung das Filter einen Tag lang, nach dem Ergänzen der Sandschicht aber 6 Tage lang abgelaufen, so steht der Wasserverlust aus letzterer Veranlassung zu dem gesammten aus der ersten immerhin nur im Verhältniss von 1 : 5.

In den Tabellen Nr. II a bis l ist bei sämmtlichen Filtern für jede der gleichzeitigen Perioden das umgeformte Reductionsverhältniss im Durchschnitt per Tag festgestellt worden. Aus den so gewonnenen Zahlen ist dann weiter der Gesammtdurchschnitt für die ganze in Betracht gezogene Zeit ermittelt worden. Ich füge zur Uebersicht noch die folgende kleine Tabelle bei.

Tabelle IV.

Datum	Filter Nr.: I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Ende August bis Anfang October	2·1	1·9	4·7	3·9	4·7	5·1	3·1	5·3	7·8	—	—
	1·6	2·7	4·7	4·7	2·6	7·5	4·4	4·4	2·5	6·2	12
	0·6	1·2	1·7	4·0	1·9	3·5	1·0	—	—	—	—
Gesammt-Durchschnitt oder Güteverhältniss	1·4	1·9	3·7	4·2	3·1	5·3	2·8	4·8	5·1	6·2	12

Dieselbe schliesst ab mit einer Zahlenreihe, die man als das Güteverhältniss der Filter bezeichnen kann, und mit ihrer Hülfe lässt sich endlich ein summarischer Vergleich anstellen.

Am besten hat das Filter Nr. I gearbeitet, ihm zunächst kamen die Filter Nr. II und VII. Die übrigen ordnen sich hinsichtlich der Güte folgendermassen:

Nr. V, Nr. III, Nr. IV, Nr. VIII, Nr. IX, Nr. VI, Nr. X, Nr. XI.

Der Vergleich fällt fast durchweg zu Gunsten der offenen Filter aus. Dieser Thatsache wird weiter unten einige Aufmerksamkeit geschenkt werden; hier interessirt vor Allem die Frage: was befähigte einzelne Filter, insbesondere Nr. I, II und VII zu verhältnissmässig sehr überlegenen Leistungen?

Es ist nicht Zufall, dass dieses gerade die vom Reinwasserbassin am weitesten abliegenden Filter sind. Denn nach dem, was Seite 158 über die Systemlosigkeit der Anlage gesagt ist, leuchtet sofort ein, dass die Gruppe Nr. I, II, VII, und VIII vermöge ihrer Lage von Druckschwankungen viel weniger betroffen wird als die Gruppe Nr. III, IV, V und VI, welche bei plötzlicher Steigerung der Wasserentnahme aus dem Reinwasserbassin fast allein den ganzen Beschleunigungsdruck aufzunehmen hat. Es erhellt aus diesem Beispiel schlagend, wie unentbehrlich Regulirvorrichtungen sind, durch welche der gleichmässige Vollzug der Filtration gesichert wird. Wo solche fehlen — wie ja bei fast allen älteren Anlagen — kann man indessen die nachtheiligen Wirkungen sprungweiser Druckveränderungen einigermassen abschwächen durch Verdickung der Sandschichten.

Wie aus den Angaben über das Güteverhältniss hervorgeht, hat das zur ersten der beiden oben hervorgehobenen Gruppen gehörige Filter Nr. VIII weniger gut gearbeitet als die drei übrigen, obgleich es durch seine Lage, ebenso wie diese, sehr geschützt war. Von diesem Filter wusste man aber, dass seine Sandschicht schon äusserst geschwächt war. Auch bei der zweiten Gruppe der offenen Filter (Nr. III, IV, V und VI) zeigt sich ein ähnlicher Unterschied. Nr. VI litt ebenfalls schon Mangel an Sand, während Nr. V noch reichlich damit versehen war. Dicke Sandschichten verleihen also dem Filter einen gewissen Schutz gegen Beunruhigungen in Folge von Geschwindigkeitsveränderungen.

Stark geschwächte Sandschichten hatten — bei Erlass der Vorschrift — übrigens auch die überwölbten Filter Nr. X und XI.

Man darf es nun keineswegs der Betriebsleitung als Nachlässigkeit anrechnen, dass zu einer Zeit, wo von Seiten der Hygieniker hoch gespannte Anforderungen an das Stralauer Werk gestellt werden mussten, nicht alle Filter auf's Beste bestellt waren. Diese hatten vorher ohne Ausnahme eine höchst anstrengende Campagne zu überstehen gehabt. Nicht weniger als nahe eine Million Quadratmeter Filterfläche war binnen sechs Monaten zu reinigen gewesen und dabei eine Sandmasse von ca. 10000 ^{cbm} in Circulation versetzt worden. Sollte der herausgenommene Sand auf seiner Rückkehr in die Filter keinen unnöthigen Aufenthalt erleiden, so musste er in gleichem Schritte, wie er die Filter verliess, seinen Weg durch die Sandwäsche fortsetzen können; hier aber kam er in's Stocken und staute sich in grossen Massen an. Die vorhandene Sandwäsche zeigte sich Aufgaben

von so bedeutendem Umfange nicht gewachsen. Die unausbleibliche Folge war, dass man mit einem Theile der an den Filtern vorzunehmenden Arbeiten gerade beim Herannahen des Spätsommers in Rückstand gerieth. Es fehlte an Vorräthen, um die Ergänzung der Sandschichten zu forciren und gleichzeitig an mehreren Bassins vorzunehmen. Ausserdem stand dem im Wege die Vorschrift Nr. 3, welche 100 mm Filtrationsgeschwindigkeit inne zu halten gebot. Ihretwegen musste eine möglichst grosse Fläche activ bleiben. Dank vorsichtiger Behandlung gelang es trotzdem, wenigstens mit allen offenen Filtern, hinlänglich befriedigende Resultate zu erzielen.

Mit buchstäblicher Genauigkeit liess sich allerdings die Vorschrift, betreffend die maximale Filtrationsgeschwindigkeit, nicht immer durchführen; am wenigsten natürlich an Tagen, wo ein ungewöhnlich grosses Flächenstück dem Betriebe entzogen war (wie z. B. am 17. September). Zwar ist dabei die auf die Gesammtfläche bezogene maximale Filtrationsgeschwindigkeit nicht viel über 100 mm gestiegen, dagegen war das nicht bei jedem einzelnen Filter zu vermeiden. Für diejenigen Filter, welche kurz vorher gereinigt worden und in eine neue Periode eintraten, durfte eine Filtrationsgeschwindigkeit von 100 mm überhaupt nicht sofort in Anwendung kommen; sie gingen in der Regel mit 50 bis 60 mm an; sie lieferten daher nicht sogleich den vollen Beitrag zur stündlich benöthigten Wassermenge, der ihnen im Durchschnitt zukam. Der Fehlbetrag musste den übrigen Filtern zugewiesen und demgemäss deren Arbeitstempo beschleunigt werden. Nachdem aber die maximale stündliche Wasserförderung auf 2500 cbm herabgesetzt worden, hörten solche Ueberschreitungen fast ganz auf.

In den Tabellen Nr. II a bis l sind die täglich eingemessenen Filtrationsgeschwindigkeiten angeführt und daraus die mittleren Geschwindigkeiten per Periode berechnet. Thatsächlich fallen die vorzüglichsten Leistungen der Filter in die Zeit, wo die Reinwassergewinnung von jeder Ueberhastung verschont blieb und sich in grösserer Ruhe und Stetigkeit vollziehen konnte.

Verfolgt man die Aufmessungen der Geschwindigkeiten im Einzelnen, so zeigt sich, dass die offenen Filter eine Geschwindigkeit von 100 mm in Mitten der Periode noch gut vertrugen; erhebliche Steigerung darüber hinaus war ihnen jedoch schädlich und zwar um so mehr, je höhere Pressungen damit verknüpft waren.

Interessant war die Sachlage am 17. September. Die Filterfläche war an diesem Tage kleiner als gewöhnlich; es arbeiteten nur 7 Filter, und die aus der grössten stündlichen Förderung berechnete Maximalgeschwindigkeit stieg auf 108 mm. Das würde nicht von grossem Belang gewesen sein, wenn nicht zwei Stunden vorher wegen gänzlichen Stillstandes des Betriebes sämmtliche Filter sich im Ruhezustand befunden hätten. Es trat also in

den Morgenstunden eine sehr beträchtliche Geschwindigkeitsänderung ein, zu der wegen der gegebenen kurzen Zeit ein grosser Beschleunigungsdruck gehörte. Da sich derselbe ungleich übertrug, so zeichnen sich die am meisten davon betroffenen Filter durch hohe Zahlen aus. Nachmittags war davon nichts mehr zu spüren, die Zählungen deckten sich mit denen der übrigen Tage, an denen, wie immer, die Wasserproben in den Nachmittagsstunden entnommen worden waren.

Neben der Erhöhung der Filtrationsgeschwindigkeit schien die Zunahme der Pressung von einer gewissen Grenze an schädlich zu sein. Die Keimzahl nahm gegen Ende der Periode sehr häufig zu, obgleich der Gang der Filtration schon sehr verlangsamt war. Besonders deutlich und regelmässig giebt sich das auf Tafel IX und X bei den Filtern Nr. 3, 4, 5 und 8 zu erkennen. Pressungen von mehr als ein Meter wurden deshalb nicht gern zugelassen.

Aus den wenigen hier namhaft gemachten Beispielen geht zur Genüge hervor, dass die ausschliessliche Untersuchung des Mischwassers aus dem Sammelbassin praktisch wenig Werth hat. Wenn sie auch als hygienische Controle am Platze ist, so reicht sie zur Aufklärung aller Vorgänge bei der Filtration keineswegs hin; dazu bedarf es noch vieler anderer Erhebungen.

Im Ganzen haben sich bei dem Stralauer Werk, als die Zeit der jahrelangen Ueberanstrengungen endlich vorüber war, die von der Sanitätsbehörde erlassenen Vorschriften nach Ueberwindung einiger anfänglichen Schwierigkeiten ziemlich gut durchführen lassen. Wenn auch zuzugeben sein wird, dass dieselben in der vorliegenden Form nicht auf jeden einzelnen Fäll völlig anwendbar sein mögen, so ist andererseits nicht recht begreiflich, wesshalb die technische Welt darüber in so grosse Aufregung gerathen ist. Ich glaube, dass Erläuterungen in Betreff der Durchführung viel zur Beruhigung beitragen würden. In wie weit eine milde Praxis nothwendig und ohne Beeinträchtigung des guten Endzweckes möglich ist, werde ich mich bemühen, im Folgenden auseinanderzusetzen.

Grosse Abneigung herrscht auf Seiten der Techniker gegen das Ablaufen der Filter zu Anfang einer neuen Periode. Bald wird diese Massregel für überflüssig, bald für zu weit gehend erklärt. Und dennoch ist es augenfällig, dass ihre consequente Durchführung in erster Linie dem Stralauer Werk zur Erfüllung strengerer hygienischer Vorschriften verhalf; ja sie war vielleicht wichtiger als alles andere. Man braucht nur einen Blick auf die Linienzüge in Tafel IX, X und XI zu werfen, um sich davon zu überzeugen. Die für das Mischwasser aus dem Reinwasserbassin zu-

lässige Keimzahl von 100 wäre wohl immer überschritten worden, wenn nicht die Componenten von ganz abnormer Beschaffenheit ausgeschlossen geblieben wären.

Im Grunde genommen bedeutet die Reinigung des Filters eine schwere Verletzung desselben. Denn ist die aus sedimentirten Stoffen auf der Oberfläche der Sandschicht gebildete Decke — wie heute allgemein angenommen wird — für gute Leistungen unentbehrlich, so wird durch deren Abräumung dem Filter ein wesentlicher Bestandtheil entzogen, und es vergeht naturgemäss einige Zeit, bevor er sich bei erneutem Gebrauche wieder in genügendem Masse ergänzt hat. So lange wird das gewonnene Wasser minderwerthig, hier und da vielleicht sogar gänzlich unbrauchbar sein.

Ueber die Zweckmässigkeit des Ablaufens kann somit kein Zweifel bestehen, aber ohne Frage schneidet die Massnahme tief in die Oeconomie des Betriebes ein. Ihre Tragweite hängt davon ab, welche Wassersäule über ein Filter versinken kann bis es leistungsunfähig wird. In dieser Beziehung liegen die Verhältnisse ausserordentlich verschieden je nach der Beschaffenheit des Rohwassers und der Intensität der Anspannung, welcher eine Filteranlage unterworfen wird, so dass eine allgemein gültige Rechnung nicht angestellt werden kann. Aber wenn wir einen anerkannt ungünstigen Betrieb specieller in's Auge fassen, wird sich annähernd die Vertheuerung ermessen lassen, welche schlimmsten Falls die Reinwassergewinnung durch Verzichtleistungen zu Gunsten hygienischer Massregeln erfährt.

Auf dem Stralauer Werk büsst ein Filter in den Sommermonaten die hinreichende Durchlässigkeit ein, nachdem bei Innehaltung einer maximalen Filtrationsgeschwindigkeit von 100^{mm} etwa 13^{m} Wassersäule versunken sind. Hiervon geht in Folge des Ablaufens verloren (siehe Seite 172) bei den offenen Filtern ca. 1^{m} bei den überwölbten Filtern mindestens $1 \cdot 5^{m}$ oder in Procenten ausgedrückt 7·7 bezw. 11·5 Procent.

Dazu kommen die Wasserverluste, welche beim Anarbeiten eines mit frischer Sandfüllung versehenen Filters entstehen; sie betragen (nach Seite 173) pro Jahr $^1/_5$ der ersteren. Der Gesammtverlust an filtrirtem Wasser stellt sich also bei den offenen Filtern auf

$$7 \cdot 7 + {}^1/_5 \cdot 7 \cdot 7 = 9 \text{ Procent}$$

bei den überwölbten Filtern hingegen auf

$$11 \cdot 5 + {}^1/_5 \cdot 11 \cdot 5 = 13 \cdot 8 \text{ Procent.}$$

In gleichem Verhältniss steigern sich natürlich die Herstellungskosten für das effectiv gewonnene und dem Gebrauche übergebene Wasser.

Selten wird die Ergiebigkeit eines Filters binnen einer Periode geringer sein als auf dem Stralauer Werk. Man hat also an dem angezogenen Beispiel einen ziemlich extremen Fall vor sich. Aber selbst wenn die

Situation überall gleich ungünstig wäre, darf sich die Technik nicht gegen Geldopfer sträuben, die doch immerhin erschwinglich sind und nicht in's Gewicht fallen, wo es sich um Leben und Gesundheit vieler Menschen handelt.

Dagegen wäre für sie die Vorschrift 5 unannehmbar, wenn vor Beendigung des Ablaufens eines Filters erst die Ergebnisse bakteriologischer Untersuchungen abgewartet werden müssten. Diese sind meist erst nach 3 Tagen zu haben, während das Filter hoch gerechnet die halbe Zeit, in der Regel wohl viel weniger braucht, um wieder auf normaler Leistung anzukommen. Auf diese Weise würde ein ungeheueres Wasserquantum vergeudet werden, nicht allein völlig nutzlos, sondern unter gleichzeitiger Untergrabung jeglicher Betriebssicherheit. Ist z. B. eine Filteranlage continuirlich im Betriebe mit einer Geschwindigkeit von 100 ^{mm}, welche sich bei Tag und Nacht gleich bleibt, so versinken in 24 Stunden 2·4 ^{m} Wassersäule. Bei einer Gesammtergiebigkeit von 13 ^{m} Wassersäule schliesst also die Periode spätestens mit dem sechsten Tage ab. Bleibt nun das arbeitende Filter 3 Tage lang ausgeschaltet, so wäre es in Wirklichkeit nur 3 Tage nutzbar. Ein solcher Betrieb ist — abgesehen von den enormen Kosten — auf die Dauer gar nicht durchführbar. Schon bei Perioden von nur 5 bis 6 Tagen sind die Schwierigkeiten erdrückend und die geringste Versäumniss zieht sofort schwer wieder auszugleichende Stockungen nach sich.

Hiermit soll der Nutzen bakteriologischer Hülfsarbeiten keineswegs unterschätzt werden; im Gegentheil, sie sind von unvergleichlichem, informatorischem Werth und allein im Stande, den Teckniker auf einen vorausschauenden Standpunkt zu heben.

Die Erörterung darüber, welcher Umfang den bakteriologischen Untersuchungen einzuräumen sein dürfte, muss von deren verschiedenartiger Zweckbestimmung ausgehen. Es handelt sich um dreierlei:

Erstens ist für den ausübenden Techniker eine genaue und lückenfreie Kenntniss von der Beschaffenheit des Rohwassers unerlässlich. Bedeutsame Veränderungen, welche sich in demselben vollziehen, dürfen ihm nicht verborgen bleiben.

Zweitens ist die Leistungsfähigkeit eines Filterwerks sowohl im Ganzen wie in allen seinen einzelnen Theilen eingehender Prüfung zu unterwerfen.

Drittens hat die Erfahrung der letzten Jahre bewiesen, dass sich im baulichen Zustande eines Filters mit der Zeit bisweilen Schäden einschleichen, welche unfiltrirtem Wasser den Weg in die Reinwassercanäle bahnen. Der Sitz solcher Uebel lässt sich durch bakteriologische Controle der einzelnen Filter aufdecken.

Was den ersten Punkt anbetrifft, so ist es nicht zu viel verlangt, das Rohwasser täglich ein Mal zu untersuchen. Je häufiger es beobachtet wird, desto eher ist Aussicht vorhanden, heranziehende Gefahren rechtzeitig zu bemerken, besonders wenn die Erkennung durch fortschreitende Vervollkommnung der wissenschaftlichen Methoden mehr und mehr erleichtert wird, wie es bereits bezüglich der Cholera geschehen ist.

Desgleichen empfiehlt sich, täglich die Qualität des gewonnenen Reinwassers (als Durchschnittsproduct aller Filter gedacht) festzustellen, schon aus dem einfachen Grunde, weil die Rücksicht auf den Consumenten gebietet, dass die ihm überlieferte Waare einer vorherigen Werthbestimmung unterliege. Verschlechterungen werden dann wenigstens an der Stelle, die zur Abhülfe berufen ist, nicht unbeachtet bleiben.

Wie soll es endlich mit der Controle der einzelnen Filter gehalten werden? Man vernimmt von einigen Stellen Klagen, dass diese Arbeit, wenn sie täglich verlangt werde, zu grosse Dimensionen annehme und kaum zu bewältigen sei. Und allerdings wird sie bei Werken mit einer grossen Anzahl von Filtern zu einer Anstrengung. Aber warum soll man denn nicht von Arbeitstheilung Gebrauch machen, wenn sie mit Hülfe untergeordneter Organe so leicht durchführbar ist. Die zeitraubende Bereitung der Nährgelatine und das Giessen der Platten kann einem für die Aufgabe angelernten Gehülfen überlassen werden; dem Betriebsleiter verbliebe dann ausser der Aufsicht nur die Zählung, ein zwar wenig interessantes aber doch einfaches und müheloses Geschäft im Vergleiche zur mikroskopischen Durchmusterung der Platten. Der Einwand der Arbeitsüberbürdung ist also wenig stichhaltig. Ob es freilich nothwendig ist, die Untersuchung aller Filter das ganze Jahr hindurch täglich vorzunehmen, ist eine andere Frage. Im Allgemeinen werden sich die Ergebnisse periodisch wiederholen und sobald das regelmässig Wiederkehrende erkannt ist, gewinnt der Betrieb eine feste Richtschnur. Nichts desto weniger kann der beste Plan durch Zufälligkeiten hinfällig gemacht werden und um diesen auf frischer Spur zu bleiben, halte ich es für höchst zweckmässig, von Zeit zu Zeit eine gründliche Untersuchung der Filter vorzunehmen. Begiebt man sich aber erst an diese Arbeit, sei es zum Zwecke der Information oder der Revision, so gebe man ihr die grösste Ausdehnung, welche die verfügbaren Kräfte irgendwie gestatten. Zur Begründung meiner Ansicht greife ich auf den ersten Theil des vorliegenden Aufsatzes zurück.

Daselbst wurde Seite 156 unter Hinweis auf Tafel XI Fig. 1 ausdrücklich hervorgehoben, dass in der Zeit vom 20. August bis 5. September der Keimgehalt des geförderten Reinwassers stark wechselte, nachher aber stetig unter der erlaubten Grenze blieb. Es traf die Besserung zusammen mit der Abstellung der Filter Nr. X und XI. Beide lieferten selten ein

Filtrat, welches der Vorschrift 2 einigermassen entsprach; meist war die Keimzahl um sehr vieles höher. Als Grund wurde Sandmangel vermuthet. Da die Ergänzung jedoch nicht sogleich vorgenommen werden konnte und im Hinblick auf § 3 eine Verminderung der Filterfläche nicht rathsam erschien, so wurde mit den verdächtigen Filtern X und XI vorläufig weiter gearbeitet. Sie erfuhren jedoch die vorsichtigste Behandlung und wurden auf langsamsten Gang (kaum 50 mm Filtrationsgeschwindigkeit per Stunde) eingestellt. Diese Betriebsmassregel hatte den überraschenden Effect, dass die Leistungen der fraglichen Filter sich nunmehr noch erheblich verschlechterten und mit zunehmendem Drucke geradezu abschreckend ausfielen. Hieraus ging aber deutlich hervor, dass unfiltrirtes Wasser einen Weg in die Reinwassercanäle gefunden haben müsse und dass die Eingangspforten an tief liegenden Punkten zu suchen seien. Sonst hätte die zuletzt beobachtete Periode nicht diesen sonderbaren Verlauf genommen. Und wirklich wurde bei darauf eingeleiteter Revision constatirt, dass mehrere Luftschächte Löcher bekommen hatten, an Stellen, welche die ungewöhnlich dünn gewordene Sandschicht nicht mehr hinlänglich zudeckte. Die bakteriologische Analyse hatte also nicht nur den schadhaften Zustand der Filter signalisirt, sondern auch auf den Ort des Defectes hingewiesen.

Ein anderes ungewöhnliches Ergebniss verdient ebenfalls erwähnt zu werden. Die Wasserproben aus den einzelnen Filtern wurden in der Regel Nachmittags 3 Uhr entnommen, d. h. zu einer Zeit, wo die Filter seit etwa 7 Stunden sich in ziemlich gleichmässigem Betriebe befanden und in einen gewissen Beharrungszustand eingetreten waren. An einigen Tagen (am 17. und 21. September) fanden Untersuchungen auch Vormittags statt; sie ergaben durchweg höhere Zahlen als Nachmittags, was offenbar der Auspressung zuzuschreiben war, welcher die Filter kurz vorher während des Ueberganges von sehr geringer zu erheblich gesteigerter Leistung unterlegen hatten. Das aus den fortlaufenden Nachmittaguntersuchungen zusammengestellte Bild ist also insofern unvollständig, als es nur zum Ausdruck bringt, was unter Bedingungen zu erzielen ging, welche die Eingangs erwähnten Mängel der Anlage milderten. Es ist dies ein Beweis, dass Specialuntersuchungen zum Zwecke der Information sich grösster Vollständigkeit zu befleissigen haben. Deshalb aber werden sie sich gleichzeitig über alle Theile einer umfangreichen Anlage nicht gut ausdehnen lassen.

Nach § 4 der Vorschriften soll filtrirtes Wasser beim Verlassen der Filter höchstens 100 Keime pro 1 ccm enthalten. Soweit das Stralauer Werk in Betracht kommt, hat das Innehalten dieser Zahl den Sinn, dass die Filter gut functioniren, sich in Ordnung befinden und sorgfältig bedient werden. Die Zahl 100 ist mithin weniger der Massstab für grössere oder

geringere Infectionstüchtigkeit des gewonnenen Reinwassers als vielmehr für hygienisch-sachgemässe Bewirthschaftung des Werkes. Es ist nicht leicht, dieser Aufgabe gerecht zu werden bei einem Rohwasser, welches überaus reich mit Bakterien gesegnet ist, der Art, dass 10 000 Keime pro 1 ccm schon als Minimum gelten. Der Vorschrift 2 wegen ist diese Minimalzahl im Verhältniss von 1:100 zu reduciren. Erhöht sich die Keimzahl um ein Mehrfaches, z. B. auf 50 000 (was keineswegs zu den Seltenheiten gehört), so ist sogar ein Reductionsverhältniss von 1:500 geboten, sinkt sie dagegen auf 1000 herab, so braucht nur das Verhältniss 1:10 erreicht zu werden.

Nimmt man das gebotene Reductionsverhältniss als Anhalt bei Beurtheilung der Schwierigkeiten die ein Filterwerk in Erfüllung hygienischer Aufgaben zu überwinden hat, so befinden sich Anstalten, die ein wenig keimhaltiges Rohwasser verarbeiten (z. B. Zürich, Tegel, Müggelsee) in einer äusserst günstigen Position im Vergleiche zu anderen, deren Schöpfstelle entsetzlich verunreinigt ist. Nach den bis jetzt veröffentlichten Berichten läuft zwar nicht unmittelbar jedem Anwachsen der Keimzahl im Rohwasser eine entsprechende Erhöhung des Restes im Filtrat parallel, aber man darf sich dadurch nicht zu der Schlussfolgerung verleiten lassen, dass sie gleichgültig sei; im Allgemeinen leuchtet doch ein Zusammenhang hervor.

Bei der Benützung keimreicher Wässer für die Filtration ist deren sonstige Qualität nicht ohne Bedeutung. Von besonderem Einfluss sind die auf der Oberfläche der Sandschicht sich ansammelnden Sedimente. Da dieser Decke eine entscheidende Mitwirkung zugeschrieben wird, liegt auf der Hand, dass das Substanzielle derselben sich Geltung verschaffen muss.

Die Stoffe, aus denen sich die Decke bildet, sind entweder organischer oder anorganischer Natur. Die Hauptströme des norddeutschen Flachlandes (Elbe, Oder, Weichsel) führen meist lehmig getrübtes Wasser, die untergeordneten, träge dahinschleichenden (Spree, Havel, Elde) geben massenhafter Entwickelung von Algen Raum. Um den praktischen Werth der beiden Deckmaterialien zu prüfen, habe ich an kleinen Filtern vergleichende Versuche angestellt. Die Filter hatten völlig übereinstimmende Construction und Füllung und wurden auf eine Filtrationsgeschwindigkeit von 100 mm eingestellt. Vor Beginn des eigentlichen Versuches erhielten sie eine Decke, eins eine solche aus Algen, das andere eine zarte Lehmdecke. Die Stärke der Decken wurde so abgewogen, dass sie gleiche Druckverluste herbeiführten.

Ausserdem wurde noch ein drittes Filter in entsprechendem Maasse mit Eisenschlamm (Eisenoxydhydrat) beladen. Da es sich speciell um die Ermittelung des Retentionsvermögens der verschiedenen Decken handelte, also darum, wie viel Bakterien durch dieselben hindurchdrangen, so kam eine specielle Art von Bakterien, der Bacillus violaceus, zur Verwendung.

Dadurch wurde jeder Zweifel beseitigt, ob die gezählten Bakterien etwa aus den unteren Partieen des Filters herausgeschwemmt wären. Grosse Massen von Bac. viol. — dessen Züchtung ich schon bei früherer Gelegenheit beschrieben habe — wurden dem gemeinschaftlichen Bottiche, aus welchem die Speisung der Filter erfolgte, täglich zugesetzt und durch ein häufig in Umdrehung versetztes Rührwerk gut zertheilt und in der Schwebe gehalten. Die Versuche dauerten zwölf Tage und erfuhren auch des Nachts keine Unterbrechung. Die bakteriologische Untersuchung fand Vormittags und Nachmittags statt. Die Einsaat von Bac. violaceus betrug im Durchschnitt 63 165 Keime pro 1 ccm Wasser; sie blieb sich im Ganzen ziemlich gleich; denn die höchste Zahl war 87 480, die niedrigste 45 000. Die einzelnen Zählungen sind in nebenstehender Tabelle V zusammengestellt.

Im Durchschnitt enthielt das filtrirte Wasser in 1 ccm Keime von Bac. viol.:

			Reduction
1.	Filter mit Lehmdecke	19	1:3324
2.	„ „ Algendecke	45	1:1403
3.	„ „ Eisendecke	25	1:2526.

Hiernach hält eine dünne Lehmschicht die Bakterien ausgezeichnet zurück; auch der Eisenschlamm bewährte sich sehr gut; verhältnissmässig schwach, aber immerhin noch beträchtlich erwies sich das Retentionsvermögen einer unter Belichtung stehenden Algendecke. Als die Filter unter höheren Druck geriethen (mehr als 0·7 m), erreichten die guten Leistungen ohne Ausnahme ihr Ende, weshalb die Versuche am 13. Tage abgebrochen wurden.

Wieviel von der Bildung retentionsfähiger Decken abhängt, zeigt sich, um ein Beispiel aus der grossen Praxis anzuführen, an dem auffälligen Leistungsunterschied zwischen den offenen und überwölbten Filtern des Stralauer Werkes, der sich bei Berechnung des Güteverhältnisses ergab. Die grünen Algen, welche hauptsächlich das Sediment bilden, haben als chlorophyllhaltige Pflanzen ein ausgesprochenes Lichtbedürfniss; im offenen Filter können sie es in jeder Lage befriedigen, am Grunde sowohl wie an der Oberfläche des Wassers; in den überdeckten Filtern dagegen drängen sie sich an den Wasserspiegel, an die wenigen Stellen, die von spärlichem Lichte getroffen werden; sie schwimmen und widerstreben dem Niedersinken. Daher kommt die Deckenbildung langsamer und unvollkommener zu Stande als in den offenen Filtern und darin liegt die einfache Erklärung des erwähnten Unterschiedes. Die Erkenntniss desselben hat Veranlassung gegeben, den überwölbten Filtern der neuen Anlagen (am Tegeler und Müggelsee) intensiveres und besser ausgebreitetes Licht zuzuführen.

Der Unterschied zwischen offenen und bedeckten Filtern tritt natürlich mehr zurück bei der Verarbeitung von Rohwässern, deren sedimentirende Stoffe allein dem Gesetze der Schwere unterliegen.

Bei der Festsetzung einer zulässigen Keimzahl für das filtrirte Wasser wird man nicht umhin können, der Verschiedenartigkeit der gegebenen Verhältnisse Rechnung zu tragen; in dem einen Fall gelingt es mit Leichtigkeit, die Grenzzahl 100 zu respectiren, in dem anderen ist es vielleicht schon eine achtbare Leistung wenn man über 200 nicht hinauskommt.

Tabelle V.

Versuche mit Bac. viol. über das Retentionsvermögen verschiedenartig zusammengesetzter Decken.

1893	Zahl der entwickelungsfähigen Keime von Bac. viol.									
Datum	im Rohwasser	im Filter Nr. I (Algendecke)			im Filter Nr. II (Lehmdecke)			im Filter Nr. III (Eisenschlamm)		
October	1 ccm	1 ccm	0·5 ccm	Dschn.	1 ccm	0·5 ccm	Dschn.	1 ccm	0·5 ccm	Dschn.
14. V.	kein Zusatz	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14. N.	87 480	3	—	3	12	—	12	13	—	13
15. V.	60 500	—	—	—	8	—	8	12	—	12
16. V.	51 820	16	—	16	21	—	21	38	—	38
16. N.	—	50	—	50	55	—	55	33	—	33
17. V.	56 000	2	—	2	5	6	8	7	4	7
17. N.	—	37	18	37	46	24	47	108	52	106
18. V.	50 040	4	3	5	6	2	5	2	3	4
18. N.	—	10	7	12	17	5	14	10	1	6
19. V.	45 000	5	6	8	4	5	7	9	10	14
19. N.	—	13	3	9	7	3	7	14	2	9
20. V.	75 500	220	108	218	86	42	85	59	29	59
20. N.	—	210	91	196	25	12	25	58	26	57
21. V.	66 090	10	3	8	5	6	9	17	10	18
21. N.	—	105	47	99	25	12	25	52	26	52
22. V.	68 050	17	10	19	7	8	11	32	14	30
22. N.	—	30	18	33	9	6	10	37	20	38
23. V.	60 700	15	9	17	5	5	7	5	2	5
23. N.	—	97	51	99	7	9	12	4	6	8
24. V.	64 500	6	—	6	7	6	9	1	—	1
24. N.	—	18	10	19	11	4	9	10	1	6
25. V.	72 300	46	20	43	11	6	11	14	6	13
Summa	757 980			899			397			529
Durchschn.	63 165			45			19			25

Ausserdem ist noch ein Umstand zu beachten, dem gegenüber der Techniker machtlos dasteht. Es ist oben bereits ausführlich dargelegt worden, dass zu Anfang einer Periode grosse Massen von Bakterien durch das Sandbett hindurchdringen und gegen Ende derselben wiederum im Filtrat eine Zunahme stattfindet. Beide Momente vermag der Techniker zu überwachen und unschädlich zu machen; er kann nach seiner Erfahrung das Filter lange genug ablaufen lassen und auch zu rechter Zeit ausser Betrieb setzen. Nun dringen aber im Verlaufe der Periode die Bakterien nicht immer in gleicher Zahl durch die Sandschicht, sondern treten gelegentlich in Schwärmen hindurch. Man bemerkt dieselben deutlich in den Spalten der vorstehend beigefügten Tabelle V. Ihre Ankunft ist gar nicht abzusehen, aber sie bewirkt eine Erhöhung der Keimzahl im Filtrat, die leicht zur Ueberschreitung der Grenzzahl führen kann und dennoch mag das Filter (z. B. Nr. II der Tabelle V), wenn die durchschnittliche Leistung in Betracht gezogen wird, vorzüglich arbeiten. Die Grenzzahl wird also nicht schlechthin für jeden einzelnen Augenblick, sondern mehr als Durchschnitt per Tag einer Periode zu gelten haben, wie überhaupt Vergleichungen nur von dieser Basis ausgehen dürfen.

Die vielen Studien, welche auf dem alten, jetzt geschlossenen Stralauer Werk über Filtration gemacht worden sind, haben immer bestätigt, dass eines der wichtigsten Momente die Verlangsamung des Vollzuges ist. Ich sehe hierbei ganz ab von dem chemischen (oder richtiger biologischen) Effect des Processes, der, weil er auf Consumption beruht, selbstverständlich eine Function der Zeit ist, sondern berufe mich lediglich auf die Resultate in den Tabellen IIa bis l. Ohne Ausnahme haben die Filter bei langsamem Tempo besser gearbeitet als bei verstärktem. Bei Geschwindigkeiten unter 100 mm wurden sogar die Forderungen der Hygieniker weit übertroffen. Diese auf dem Stralauer Werk gesammelte Erfahrung lässt sich in allgemeinerer Fassung dahin ausdrücken: bei einem und demselben Rohwasser fallen die Filterleistungen um so vollkommener aus, je langsamer filtrirt wird; und andererseits werden sie trotz aller Verlangsamung beeinträchtigt:

1. durch mangelhafte Regulirvorrichtungen und dadurch erzeugten, ungleichmässigen Gang;
2. durch hohe Pressungen;
3. durch zu weit gehende Schwächung der Sandschichten;
4. durch das Fehlen von Sedimenten, die eine schwer durchlässige Decke bilden.

Man kann daraus umgekehrt schliessen: Wenn eine Filteranlage nicht befriedigt, so giebt es ausser der Verlangsamung der Filtrationsgeschwindigkeit noch andere Mittel ihr aufzuhelfen; es kann auch die Kräftigung der übrigen, massgebenden Factoren zum Ziele führen.

Mit Recht ist zu verlangen, dass heute bestehende und weiterhin zu benutzende Anlagen sich die in baulicher Beziehung geschaffenen Vervollkommnungen, wenn sie deren noch entbehren, zu eigen machen. Ich verstehe darunter Regulirkammern zur Einstellung der normirten Filtrationsgeschwindigkeit, Ausgleichsreservoire, geräumig genug, um die Unterbrechung der Filterthätigkeit zu erübrigen, und nicht zum wenigsten auch zweckmässige Zerlegung der Filterfläche in selbstständige Einzelabtheilungen. Grosse Filterbassins sind in jeder Beziehung unbequem.

Ferner darf die Oeconomie des Betriebes nicht so weit getrieben werden, dass man rücksichtslos, um ein Mal die Kosten für die Reinigung zu sparen, die Decke auspresst.

Auch der rechtzeitigen Ergänzung der Sandschichten steht nichts im Wege, wenn für eine leistungsfähige Sandwäsche gesorgt ist, welche die Circulation des Sandes nicht unnöthig aufhält.

Alle diese Anforderungen sind gewissermassen als selbstverständlich zu bezeichnen, da ihre Erfüllung keinem natürlichen Hindernisse begegnet.

Aber damit allein ist die Aufgabe der Technik, sobald ein an Mikroorganismen ungemein reiches Rohwasser vorliegt, noch lange nicht gelöst. Das Meiste hängt doch von dem Retentionsvermögen der Decke ab, und erweist sich dieses als unzureichend, so müssen neue Hülfsmittel herangezogen werden.

Das Nächstliegende und jedenfalls Beste ist, einem Problem, dessen befriedigende Lösung vorerst noch abzuwarten bleibt, auszuweichen, indem man stark verunreinigte Rohwässer überhaupt von der Benützung ausschliesst. Dieser Weg ist in Berlin beschritten worden. Die neuen Werke am Tegeler See und am Müggelsee erfreuen sich einer sehr günstigen Lage. Das ihnen zufliessende Rohwasser ist von grosser Reinheit und wird voraussichtlich auch in Zukunft seinen guten Charakter bewahren.

Nicht überall steht dieser bequeme Ausweg offen, selbst wenn man die grossen Baukosten, die durch Benutzung fernliegender Schöpfstellen entstehen, nicht scheuen wollte. Die Technik ist dann in die unangenehme Nothwendigkeit versetzt, zu versuchen, wie weit sich die Unzulänglichkeiten der Sandfiltration mildern lassen.

Es ist oben der Satz ausgesprochen worden: bei einem und demselben Rohwasser fallen die Leistungen eines Filters um so günstiger aus, je langsamer filtrirt wird. Aus diesem Gesetze der Proportionalität zwischen der Güte des filtrirten Wassers und der auf seine Reinigung verwendeten Zeit folgt, dass in besonders schwierigen Fällen eine weite Herabminderung der Filtrationsgeschwindigkeit angezeigt ist.

Allein das Fortschreiten auf dieser Bahn führt zu enormen Filterflächen; sind dieselben aus klimatischen Gründen vollends zu überwölben,

ihre Herstellung also mit grossen Kosten verknüpft, so sind Einschränkungen unerlässlich. Für die Technik ist es wünschenswerth, an der unteren Grenze von etwa 100 mm Filtrationsgeschwindigkeit Halt machen zu dürfen oder dieselbe wenigstens nicht mehr um Vieles herabzusetzen.

Wie sollen nun aber die berechtigten Anforderungen der Hygieniker und die Verlegenheiten der Techniker zum Ausgleich kommen?

Als mir diese Frage vorschwebte, habe ich die in Tabelle V mitgetheilten Versuche über das Retentionsvermögen verschiedenartig zusammengesetzter Decken unternommen. Es zeigte sich dabei die grosse Ueberlegenheit der Lehmdecke im Vergleich zu einer Algendecke; dem Werthe der Lehmdecke sehr nahe kam die aus Eisenschlamm hergestellte Deckschicht. Während die beiden erstgenannten Deckmaterialien aus Stoffen (Lehm und Algen) bestanden, die von Natur dem Rohwasser beigemengt zu sein pflegen, war das dritte künstlich hergestellt und dem Wasser nachträglich zugefügt worden.

Hier sind wir an dem Punkte angelangt, wo die Technik mit Aussicht auf Erfolg neue Hebel ansetzen kann. Ermangeln dem Rohwasser genügend wirksame Sedimentärstoffe, so ist vor Einleitung der Filtration diesem Mangel abzuhelfen.

Anfänge in der hier angezeigten Richtung sind schon gemacht worden, haben jedoch in Deutschland nicht die Beachtung gefunden, die sie wohl verdient hätten.

Zusatz.

Am Schlusse will ich noch eine kurze Berechnung anstellen, die vielleicht geeignet sein dürfte, manche Missverständnisse zu zerstreuen. Ich benutze dazu aus Tabelle II die Ermittelungen über die Filter Nr. I, II und VII, von denen oben gesagt wurde, dass sie sich in guter Verfassung befanden und gegen zufällige Störungen durch sprungweise Veränderungen des Ueberdruckes leidlich geschützt waren. Die an ihnen gemachten Beobachtungen sind demnach von besonderer Zuverlässigkeit.

Man wird bemerkt haben, dass am Schlusse einer jeden Filterperiode die mittlere Filtrationsgeschwindigkeit v_m und der mittlere Ueberdruck p_m ausgerechnet sind. Ferner ist an der bezeichneten Stelle angegeben, wie hoch sich gleichzeitig die mittlere Keimzahl des filtrirten Wassers (bezogen auf je 1000 Keime des Rohwassers) gestellt hat. Letztere Zahl ist nun ausnahmslos gestiegen oder gefallen, je nachdem das Product $v_m . p_m$ sich änderte. Zur Veranschaulichung möge die folgende Zusammenstellung dienen:

Product aus $v_m . p_m$

	erste Periode	zweite Periode	dritte Periode
bei Filter Nr. I	99 × 53 = 5247	83 × 46 = 3818	84 × 40 = 3360
„ „ „ II	84 × 65 = 5460	91 × 78 = 7098	66 × 72 = 4752
„ „ „ VII	82 × 66 = 5412	86 × 71 = 5906	58 × 45 = 2610

Mittlere Keimzahl im Filtrat

bei Filter Nr. I	2·1	1·6	0·6
„ „ „ II	1·9	2·7	1·2
„ „ „ VII	3·1	4·4	1·0

Einer Zunahme von $v_m . p_m$ entspricht stets eine Verschlechterung des Filtrats. Will man daher für den Wirkungsgrad E eines Sandfilters eine Formel construiren, so wird man das Product $v_m . p_m$ in den Nenner zu stellen haben. Man könnte also schreiben:

$$E = \frac{1}{v_m \cdot p_m}.$$

Diese Formel würde jedoch nur dann Anspruch auf allgemeinere Gültigkeit haben, wenn überall und zu allen Zeiten das Rohwasser von gleicher Beschaffenheit wäre. Da das ganz und gar nicht der Fall ist,

muss noch ein Factor eingefügt werden, welcher den örtlichen und zeitlichen Verschiedenheiten der von Natur gegebenen Rohwässer Rechnung trägt. Von chemischen Unterschieden kann hierbei ganz abgesehen werden; dagegen sind für die Filtration von grösster Bedeutung die dem Wasser beigemengten trübenden Substanzen, welche sich auf der Oberfläche der Sandschicht ansammeln. Wie viel von der Quantität und Substanz derselben abhängt, ist oben gezeigt worden. Ihr Einfluss documentirt sich in dem Retentionsvermögen (R) der Filterdecke. Nimmt dieses zu, so hebt sich der Wirkungsgrad des Filters, und ebenso vermindert er sich, wenn es an deckenbildender Substanz fehlt. Man gelangt durch diese Erwägung zu der Formel:

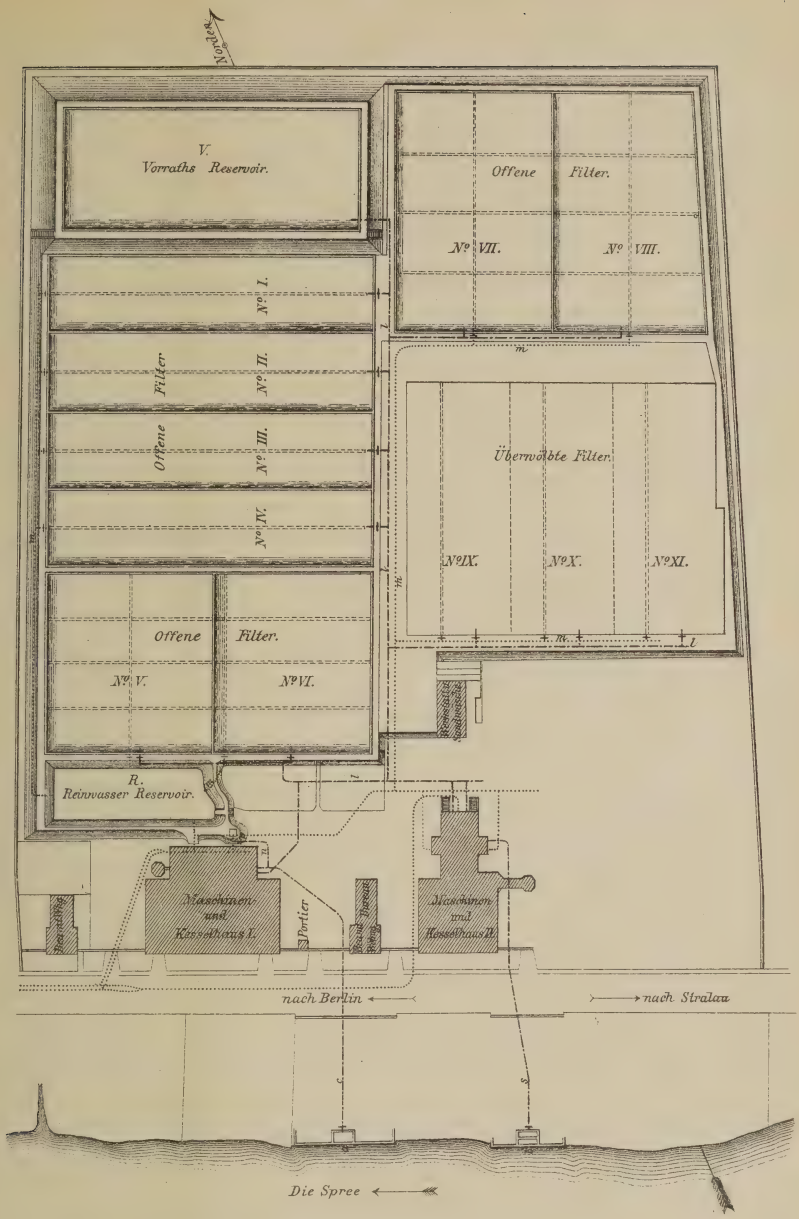
$$E = \frac{R}{v_m \cdot p_m}.$$

Hieraus lässt sich schon Vieles, wo nicht das Meiste deduciren; z. B. nach dem Reinigen eines Filters ist R sehr erheblich geschwächt. Um daher zu Anfang der neuen Periode eine befriedigende Wirkung zu erzielen, muss mit möglichst geringer Filtrationsgeschwindigkeit begonnen werden. Nachdem sich wieder eine retentionsfähige Decke gebildet hat, ist eine Steigerung von v erlaubt. Mit zunehmender Verdickung der Decke wachsen die Widerstände, welche sie dem Durchdringen des Wassers entgegensetzt, sehr bedeutend an, und der erforderliche Ueberdruck, um v (bezw. die davon abhängige Ergiebigkeit des Filters) auf gleicher Höhe zu erhalten, nimmt rapid zu. Der Factor p hebt zuletzt womöglich den günstigen Einfluss von R wieder auf. Daher sind bei der Filtration grosse Ueberdrucke zu vermeiden.

Ebenso ergiebt sich, dass an verschiedenen Orten baulich völlig übereinstimmende Filteranlagen eine wesentlich verschiedene Filtrationsgeschwindigkeit (Ausbeutung) vertragen, wenn der Charakter der Rohwässer verschiedene Werthe von R herbeiführt.

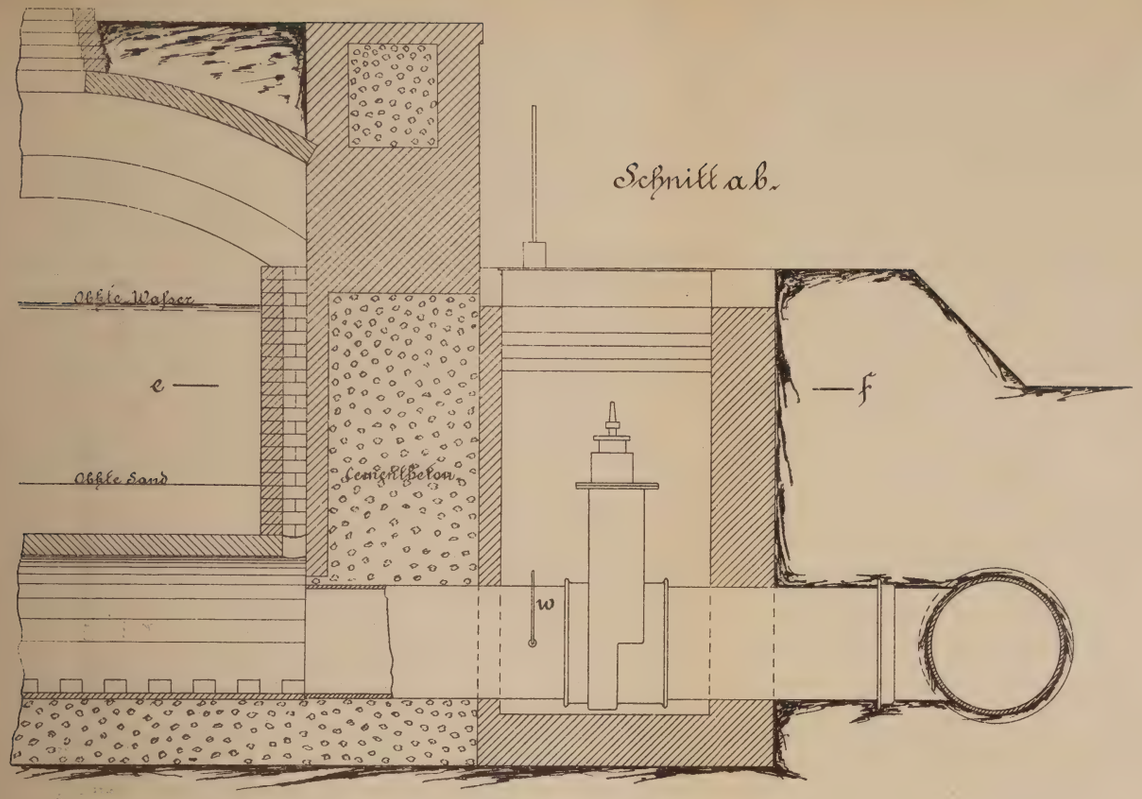
Der Vollständigkeit zu Liebe könnte man in der Formel für den Wirkungsgrad eines Sandfilters noch der Dicke der Sandschicht einen Platz einräumen. Der entsprechende Factor dürfte sich neben den übrigen jedoch nur in untergeordnetem Grade zur Geltung bringen und wäre etwa in Gestalt einer Wurzelgrösse im Zähler einzustellen. Denn obschon die Praxis klar erkannt hat, dass Filter mit dünner Sandschicht leicht beunruhigt werden, so ist andererseits von einer gewissen Grenze ab eine weitere Verdickung der Sandschicht fast belanglos.

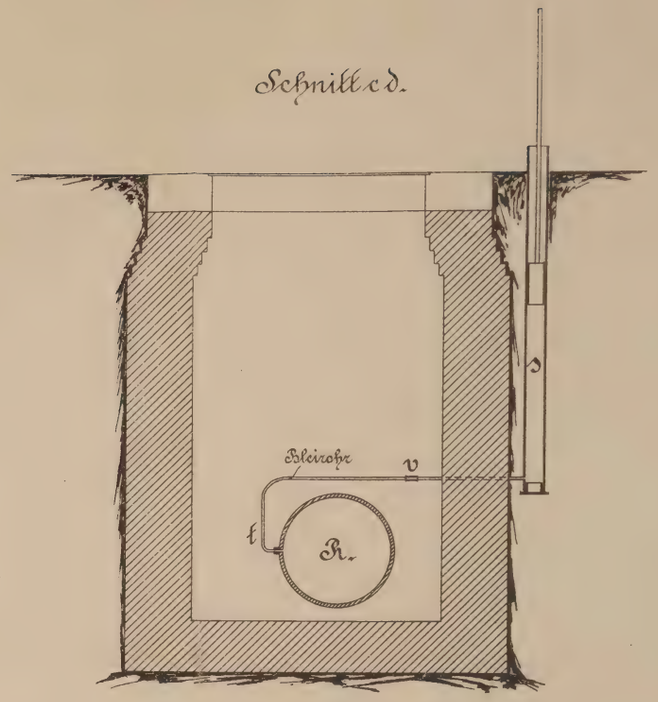
Situationsplan der Städtischen Wasserwerke zu Berlin, vor dem Stralauer Thor.

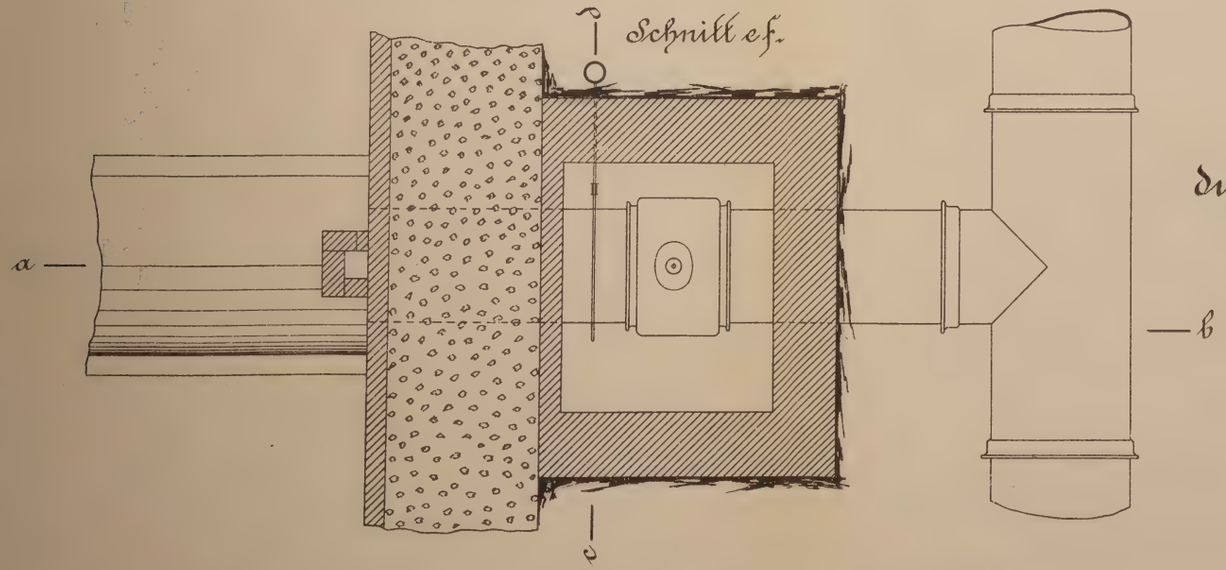


Verlag Veit & Comp. Leipzig. Lith. Anst. v. E. A. Funke Leipzig.

LIBRARY
13 MAY 1925







Schnitte

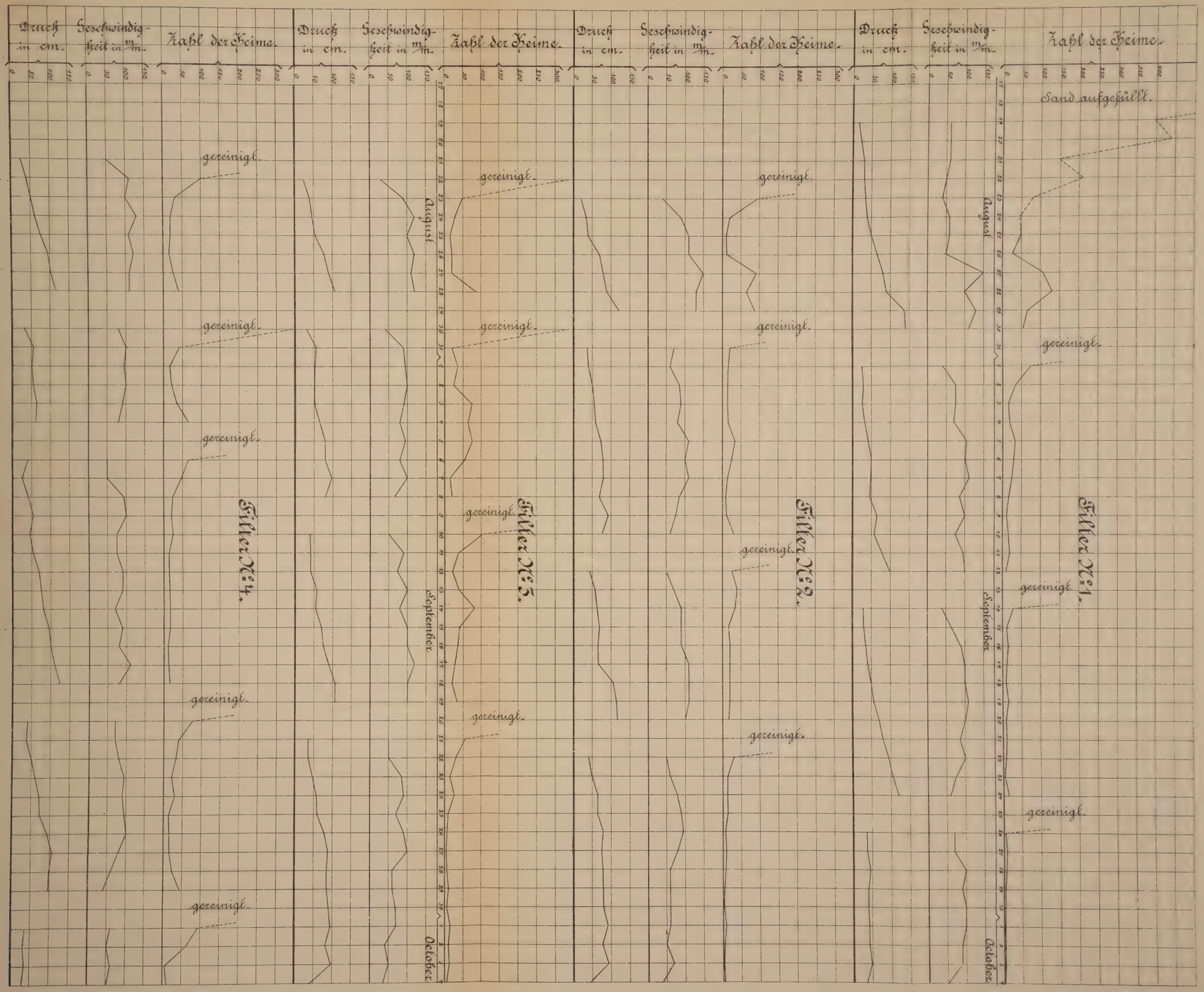
durch die Schiebekammer und den Reinwasserkanal eines bedeckten Filters.

Maafsstab c. 1:40.

Verlag Veit & Comp. Leipzig.

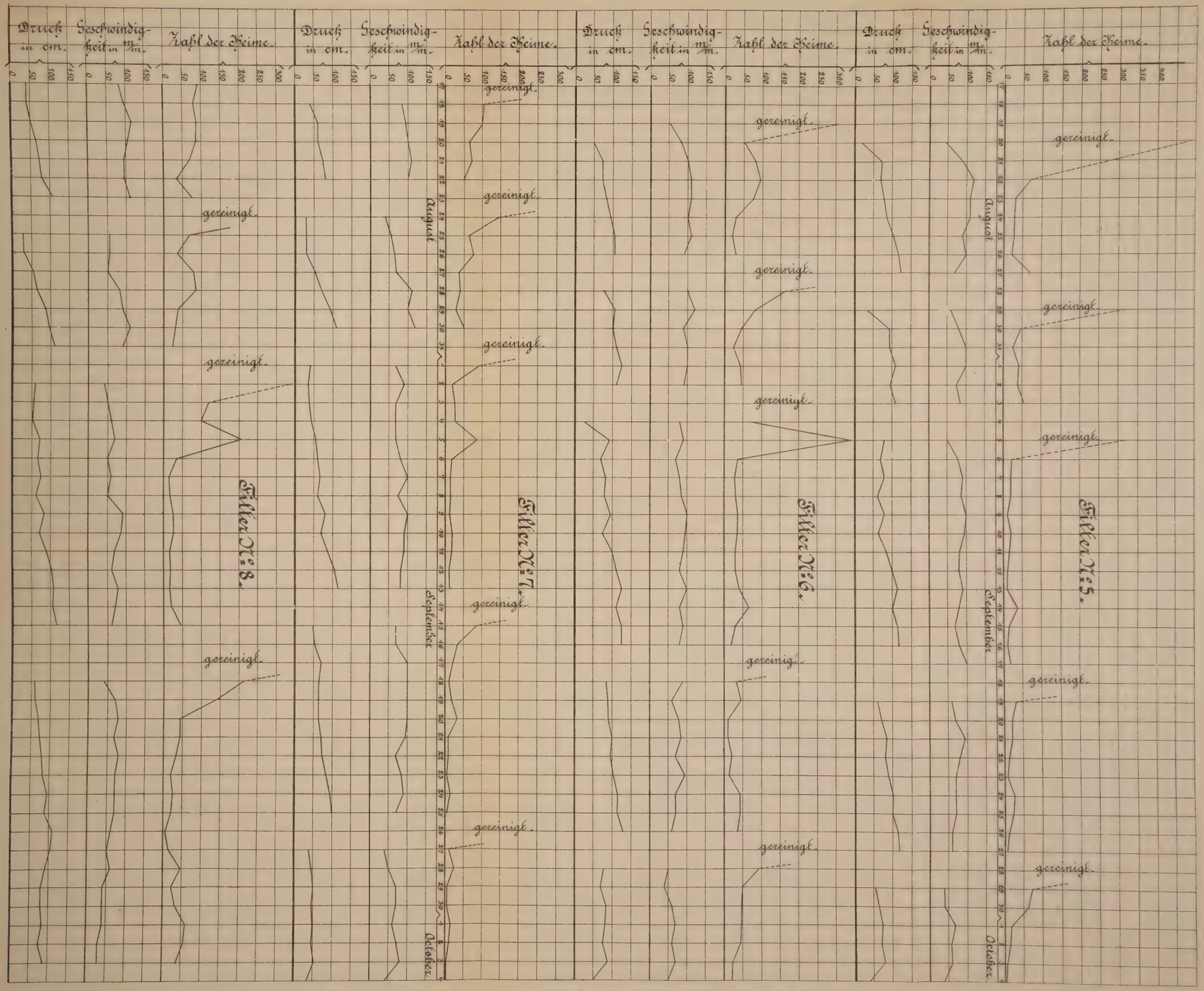
Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

LIBRARY
13 MAY. 1925



Verlag Veit & Comp. Leipzig.

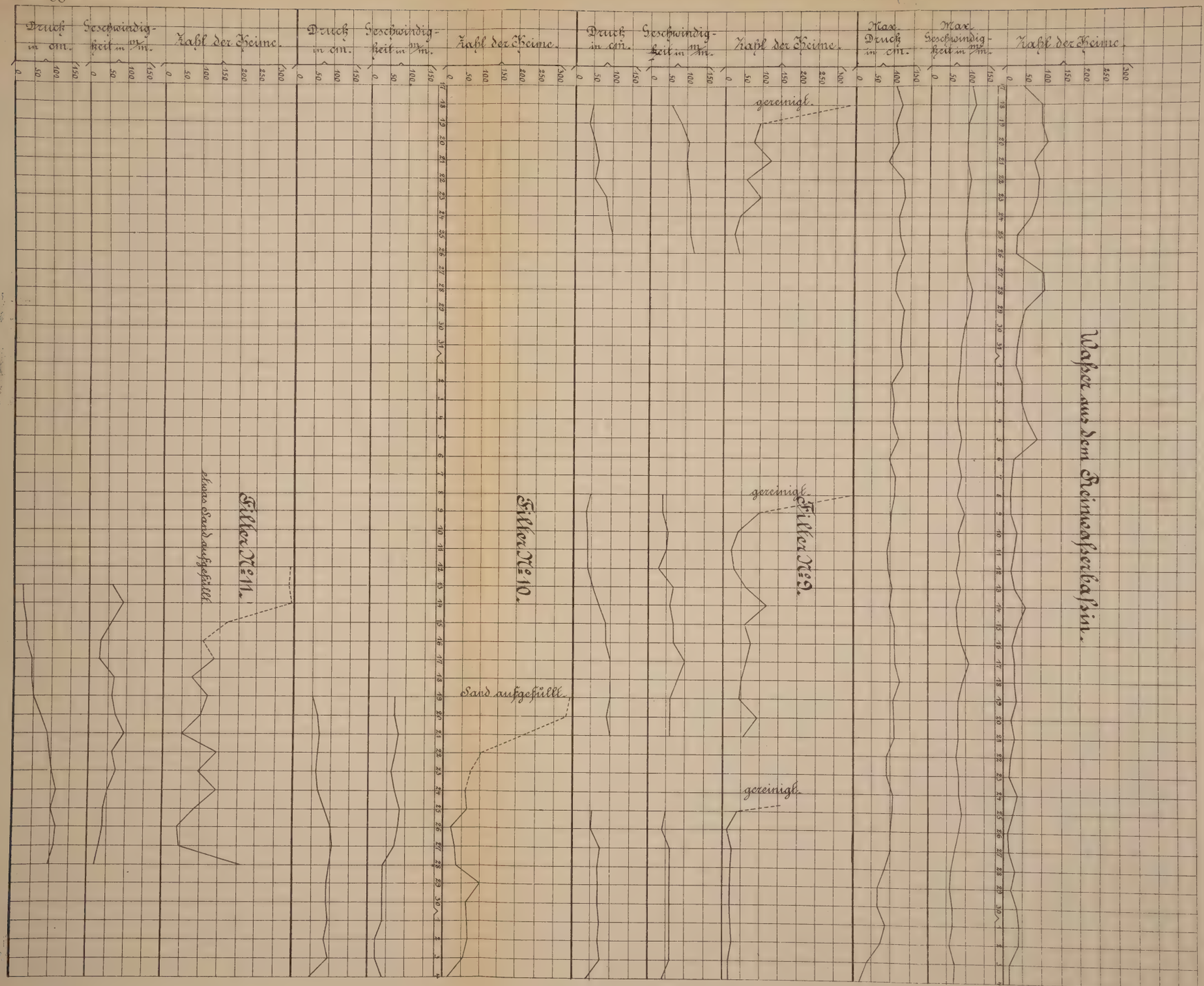
Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.



Verlag Veit & Comp. Leipzig.

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

LIBRARY
13 MAY 1925



Verlag Veit & Comp. Leipzig.

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

[Aus der dermatologischen Universitätsklinik zu Breslau.]

Ueber den Desinfectionswerth des Aethylendiaminsilberphosphats und Aethylendiaminkresols, nebst Bemerkungen über die Anwendung der Centrifuge bei Desinfectionsversuchen.

Von

Jean Schäffer,
Assistenzarzt der Klinik.

Experimentelle Forschung sowohl als klinische Erfahrung haben in den letzten Jahren die antiseptische Wirkung der Silberlösungen immer mehr schätzen gelehrt. Zahlreiche Desinfectionsversuche zeigten die sehr bedeutende keimtödtende Eigenschaft der Argentumverbindungen, die unter gewissen Bedingungen selbst dem Sublimat überlegen waren, und die erfolgreiche Anwendung, welche das Argentum nitricum seit langer Zeit in der ärztlichen Praxis findet, bestätigt durchaus die günstigen Resultate des Experiments.

In seiner Arbeit über den antiseptischen Werth der Silberlösungen (1) sagt Behring, dass in Blut und blutähnlichen Flüssigkeiten das Silber unter allen bisher geprüften antiseptischen Mitteln das leistungsfähigste sei und fünfmal mehr leiste als Quecksilberchlorid. In einer anderen Schrift desselben Forschers: Ueber Desinfection, Desinfectionsmittel und Desinfectionsmethoden (2) heisst es: „Man darf wohl behaupten, dass die Desinfectionskraft des Silbers noch viel zu wenig gewürdigt wird“ und wenige Zeilen später: „Erst in der Gonorrhoe-Therapie der neueren Zeit wird durch Anwendung stark verdünnter Höllensteinlösungen zielbewusst die antiseptische Wirkung ausgenutzt“.

In der That haben bei der Behandlung dieser Krankheit die schwachen Silberlösungen an Wirksamkeit die übrigen Mittel übertroffen und grossentheils verdrängt; dagegen hat sich bei der therapeutischen Anwendung des vornehmlich gebrauchten Silbernitrats ein Uebelstand von nicht zu

unterschätzender Bedeutung bemerkbar gemacht. — Wir wissen durch neuere Untersuchungen bewährter Forscher, dass die Gonokokken nach verhältnissmässig kurzer Zeit in die Tiefe des Epithels dringen. Es ist demnach unbedingtes Erforderniss einer rationellen Therapie, dass das angewandte Mittel nicht nur oberflächlich wirkt, sondern die Krankheitserreger auch in den tieferen Gewebsschichten erreicht und abtödtet. Diese Bedingung kann das Argentum nitricum nur unvollkommen erfüllen. Seine Wirkung ist eine verhältnissmässig oberflächliche. Es bildet nämlich mit kochsalz- und eiweisshaltigen Substanzen unlösliche Verbindungen, welche an der Oberfläche liegen bleiben und auch der nachfolgenden Flüssigkeit den Weg in die Tiefe versperren.[1] Es lag somit das Bedürfniss vor, eine Silberlösung herzustellen, welche einerseits die energische bakterientödtende Eigenschaft des Argentum beibehielt, andererseits aber mit Kochsalz und Eiweisskörpern in geringerem Maasse unlösliche Verbindungen einging.

Von diesem Gesichtspunkte ausgehend stellte die chemische Fabrik auf Actien (vormals E. Schering) Versuche an, welche zur Herstellung einer Aethylendiaminsilberphosphatlösung führten. Untersuchungen, welche in der erwähnten Fabrik angestellt wurden, ergaben, dass das Aethylendiamin nur geringe Aetzwirkung besitzt, und dass beim Zusatz der alkalischen Silberlösung zu einer eiweiss- und kochsalzhaltigen Flüssigkeit keine Fällung, sondern nur eine Trübung entsteht. Das phosphorsaure und nicht das salpetersaure Silbersalz wurde aus dem Grunde gewählt, weil in letzterem Falle unerwünschte Nebenwirkungen des bei der Darstellung aus Silbernitrat sich bildenden Aethylendiaminnitrats gefürchtet wurden.

Das Aethylendiaminsilberphosphat ist eine farblose, klare Flüssigkeit, welche noch einmal so viel Aethylendiamin als Silberphosphat enthält; die alkalische Reaction der Lösung ist abhängig von dem Gehalt an Aethylendiamin, von welchem 100 ccm einer 10 procentigen Lösung 333 ccm Normalnatronlauge entsprechen. Das Präparat muss ebenso wie die übrigen Silbersalze im Dunklen aufbewahrt werden, da es sonst leicht Zersetzungen eingeht.

Es handelte sich nun darum, die Wirksamkeit des Aethylendiaminsilberphosphats experimentell zu prüfen, insbesondere seine Tiefenwirkung und den Desinfectionswerth festzustellen;[2] gleichzeitig wurden bezüglich

[1] Es gilt dies besonders von den starken Höllensteinlösungen, während die ganz schwachen nur sehr geringe Niederschläge in kochsalz- und eiweisshaltiger Flüssigkeit hervorrufen.

[2] Ich erwähne, dass Behring in seiner unter (1) citirten Arbeit eine Pentamethylendiaminsilberoxydlösung untersucht und deren hohen antiseptischen Werth

der praktischen Verwerthbarkeit des Mittels zahlreiche Erfahrungen gesammelt, über welche demnächst an anderer Stelle berichtet werden soll. Ehe ich an die Prüfung des neuen Präparates gehe, will ich die hier in Betracht kommenden Eigenschaften der organischen Verbindung schildern, welche bisher in pharmakologischer Hinsicht noch nicht untersucht ist.

Das Aethylendiamin hat die chemische Formel:

$$C_2H_4\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}.$$

Es ist eine vollständig klare und farblose Flüssigkeit, deren specifisches Gewicht 0·97 beträgt. In Wasser löst es sich leicht, die Reaction ist stark alkalisch, der Geruch ammoniakähnlich. Bei Einwirkung von salpetriger Säure treten leicht Umsetzungen ein.

In erster Reihe wurde die Fähigkeit des Aethylendiamins Chlorsilber zu lösen geprüft, welches, wie bereits erwähnt, bei der Einwirkung von Silbersalzen auf die stets kochsalzhaltigen Gewebsflüssigkeiten entsteht. Zu 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung wird die gleiche Menge Arg. nitr. 1 : 2000 zugesetzt, wobei ein weisser Niederschlag von AgCl sich bildet; giesst man nun einige Tropfen einer 1 procentigen Aethylendiaminlösung hinzu, so wird der Inhalt des Reagensglases durchsichtiger und nach Zusatz von $^1/_2$ bis $^3/_4$ ccm vollständig klar. Es ist also das Chlorsilber durch das Aethylendiamin gelöst worden. Besonders hervorzuheben ist noch, dass das so gelöste AgCl, selbst nach 12stündiger Einwirkung des hellen Tageslichtes keine Trübung in Folge von chemischer Umsetzung zeigte, während ausgefälltes Chlorsilber ohne Aethylendiaminzusatz schon nach $^1/_2$ Stunde sich schwärzte.

Es werden ferner zu 1 ccm Hydrocelenflüssigkeit allmählich 3 ccm Arg. nitr.-Lösung 1 : 2000 zugefügt, wobei eine Trübung und schliesslich ein schwacher Niederschlag entsteht. Beim Zusatz von nur wenigen Tropfen einer 1 procentigen Aethylendiaminlösung hellte sich die Flüssigkeit schnell auf, etwa 18 bis 20 Tropfen genügten, um die Lösung klar und durchsichtig zu machen. Es hatten sich hierbei nicht nur Chlorsilber, sondern auch die beim Zusatz des Argentum nitricum zu der sehr eiweissreichen Flüssigkeit entstehenden Silberoxydeiweissverbindungen gelöst.

---

hervorgehoben hat; ich beabsichtigte anfänglich vergleichende Untersuchungen mit dem genannten Präparate anzustellen, konnte indessen nicht in den Besitz desselben gelangen. Es konnte um so eher auf eine vergleichende Prüfung verzichtet werden, als ich die Mittheilung erhielt, dass eine technische Darstellung des Pentamethylendiaminsilberoxyds unmöglich, und die praktische Verwendung des Mittels so gut wie ausgeschlossen sei.

Vermischung eines Cubikcentimeters einer 1 procentigen Höllensteinlösung mit der gleichen Menge Hydrocelenflüssigkeit verursachte einen erheblichen Niederschlag, der beim Zusatz von 1 procent. Aethylendiamin sehr bald geringer wurde; zur vollständigen Aufhellung waren jedoch fast 3 ccm nothwendig.

Menschliches Blutserum gab mit der gleichen Menge einer $^1/_2$ $^0/_{00}$ Silbernitratlösung eine deutliche Trübung, die durch wenige Tropfen 1 procent. Aethylendiamin sogleich zum Verschwinden gebracht wurde. Auch die sehr intensive Trübung, welche eine 1 procentige Arg. nitr.-Lösung im Serum verursachte, wurde durch Aethylendiamin vollständig beseitigt.

Besonders interessant und praktisch wichtig ist die Thatsache, dass das Aethylendiamin die Fähigkeit besitzt, Eiterkörperchen aufzulösen.

Wurde 1 ccm Eiter, welcher aus einem phlegmonösen Abscess des Unterarmes entleert worden war, mit 10 ccm einer 4 procentigen Aethylendiaminlösung vermischt, so entstand eine durchscheinende Masse von gleichmässig dickflüssiger Consistenz.

In 15 ccm einer 2 procentigen Lösung wurden die Eiterkörperchen, welche in 1 ccm desselben Eiters enthalten waren, vollständig aufgelöst; mikroskopisch sah man nur vereinzelte detritusähnliche Körnchen. Beim Zusatz von 10 ccm der $^1/_2$ procentigen Lösung zu 1 ccm Eiter wurde die Flüssigkeit schwach trüb und zeigte auch bei längerem Stehen keinen Bodensatz.

Dem Blute gegenüber verhielt sich das Aethylendiamin folgendermassen. 1 ccm frischen menschlichen Blutes gab mit 10 ccm der $^1/_2$ proc. Lösung eine vollständig durchsichtige Flüssigkeit, in welcher mikroskopisch rothe Blutkörperchen nicht zu erkennen waren. Schliesslich wurde noch folgender Versuch angestellt: Drei etwa bohnengrosse Blutgerinnsel werden in Reagensgläschen gebracht, zu dem einen 10 ccm destillirten Wassers, zum zweiten ebenso viel $^1/_2$ procent. Aethylendiamin und zum dritten die gleiche Menge der 20 procentigen Lösung zugesetzt. Das Gerinnsel im ersten Glas blieb unverändert, abgesehen davon, dass etwas Farbstoff ausgelaugt wurde, im zweiten Reagensglase stellte das Blutgerinnsel eine glasige, durchsichtige Masse dar, während es durch die starke Aethylendiaminlösung im dritten Gläschen bis auf ganz geringe Spuren gelöst wurde.

Wenn es auch nach den bisher mitgetheilten Versuchen wahrscheinlich war, dass das Aethylendiamin die Fähigkeit besitzen würde, in's organische Gewebe einzudringen und einem Silbersalze beigemischt diesem den Weg in die Tiefe zu bahnen, so war es doch wünschenswerth, dies

auch direct beweisen zu können. Bevor ich dies versuche, will ich kurz einige Vorversuche erwähnen.

Reagensgläschen mit horizontal erstarrter Gelatine werden mit $^1/_2$ proc. Arg. nitr.-, bezw. $^1/_2$ procentiger Aethylendiaminsilberlösung [1] übergossen und im Dunklen aufbewahrt. Nach 10 Stunden wurden die Gläschen dem hellen Tageslicht ausgesetzt, wobei die klaren Silberlösungen schnell dunkel wurden. Jetzt war deutlich sichtbar, dass das Silberphosphat etwa 9 bis 10 mm in die Gelatine eingedrungen war, indem die oberste Gelatineschicht den bräunlichen Farbenton, welcher dem durch die Lichtwirkung zersetzten Silbersalz entspricht, in der angegebenen Breite zeigte. Die bräunliche Zone wird nach unten zu etwas blasser, um dann noch etwa 2 mm als dunkelgelb gefärbte Schicht in die hellgelbe Farbe der Gelatine überzugehen. Die mit $^1/_2$ proc. Arg. nitr.-Lösung übergossene Gelatine zeigte an der Oberfläche gleichfalls eine dunkelbraun gefärbte Zone, die jedoch nur 1 mm breit und sehr scharf begrenzt war.

Mehrere Versuche derselben Art, welche ich nicht einzeln schildern will, lehrten, dass das Eindringen des Aethylendiaminsilberphosphats abgesehen von der Einwirkungszeit von dem Gehalt an Aethylendiamin abhängig war, und dass selbst in ganz schwacher Concentration (z. B. 1:4000) ein deutlicher Unterschied zu Gunsten der alkalischen Silberlösung bemerkbar war.

Um nun die Tiefenwirkung der verschiedenen Argentumverbindungen direct an organischem Gewebe nachweisen und demonstriren zu können, wurde folgendermassen verfahren.

Gleichgrosse, würfelförmige Stücke der Leber eines eben getödteten Kaninchens (mit einer Peritoneal- und 5 Parenchymflächen) werden in eine Lösung von Arg. nitr. 1 : 2000 und von Aethylendiaminsilberphosphat mit genau gleichem Silbergehalt gebracht und 10 Stunden lang im Dunkeln gehalten. Nach dieser Zeit werden die Leberstücke in eine verdünnte Lösung von Schwefelammonium für einige Secunden gebracht, wobei die Würfel durch Bildung von Schwefelsilber sich schwarz färben. Hierauf werden dieselben in Wasser abgespült und mit Hülfe des Gefriermikrotoms geschnitten. Die Schnitte werden sogleich mit verdünntem Schwefelammonium behandelt, in Wasser reichlich ausgewaschen und zur mikroskopischen Betrachtung in gewöhnlicher Weise aufgelegt. Die schwach gelblich gefärbten Schnitte haben einen deutlichen, dunkelbraunen,

[1] Es sei von vornherein bemerkt, dass aus praktischen Gründen als eine 10-procentige Aethylendiaminsilberphosphatlösung diejenige bezeichnet wurde, welche ebenso viel Silber enthielt als eine 10 procentige Arg. nitr.-Lösung. Bei den folgenden Versuchen gleichen sich also Lösungen von derselben Concentration mit Bezug auf ihren Silbergehalt.

fast schwarzen Saum; bei den mit Arg. nitr. behandelten Präparaten stellte derselbe eine kaum 1 mm breite, scharf begrenzte Linie dar, bei den mit Aethylendiaminsilberphosphat behandelten Schnitten war er beträchtlich breiter (fast 3 mm breit), und die Abgrenzung nach dem Parenchym zu weniger scharf, mit zahlreichen, feinen Ausläufern versehen. Bei schwacher Vergrösserung war die grössere Breitenausdehnung des Streifens der letzterwähnten Schnitte klar sichtbar, wie auch mit Deutlichkeit zu erkennen war, dass die durch Schwefelsilber bezeichnete Zone entsprechend den Leberzellbalken sich streifenförmig in die Tiefe fortsetzte.

Es ist nun klar, dass überall dort, wohin das Argentumsalz gedrungen war, sich Schwefelsilber bilden musste, und dass somit der braune Niederschlag ein sicheres Kriterium für die Tiefenwirkung der beiden Silberlösungen war. Bei weitem deutlicher und noch überzeugender waren die Resultate mit einer stärkeren ($^1/_2$ proc.) Arg. nitr.- und Aethylendiaminsilber-Lösung. Es wurden wiederum 4 würfelförmige Leberstückchen (einem soeben getödteten Kaninchen entnommen) möglichst gleich gross hergestellt; sie hatten 1 Peritoneal- und 5 Parenchym-Flächen. Je zwei werden in eine $^1/_2$ proc. Arg. nitr. bezw. eine $^1/_2$ proc. Silberphosphatlösung gebracht und 6 Stunden in derselben gelassen. Hierauf werden die Stücke genau in der oben beschriebenen Weise behandelt und geschnitten. Es zeigte sich hierbei, dass die Parenchymflächen bröcklig und weich geworden waren, so dass sich beim Schneiden Gewebstheilchen loslösten; diese Flächen waren also kein geeignetes Object für die Beurtheilung des Eindringens der Silberlösungen in's Gewebe. Dagegen bemerkte man an der vollständig erhaltenen Peritonealfläche der mit Schwefelammonium behandelten Schnitte einen sehr bedeutenden Unterschied in der Breitenausdehnung der mit Schwefelsilber durchsetzten Randzone. Letztere stellt bei den Schnitten, die vorher dem Arg. nitr. ausgesetzt waren, einen ziemlich scharf begrenzten, schmalen Streifen dar, während die dunkelbraune Zone der Silberphosphatpräparate mehr als 5 mal so breit ist und ganz allmählich in das helle Lebergewebe übergeht. Die mikroskopische Betrachtung zeigte mit noch grösserer Deutlichkeit die bereits beim ersten Versuch angedeuteten Thatsachen; hier der schmale Streif, dort die breite Randzone, welche lange Fortsätze, entsprechend den Leberzellbalken, in die Tiefe schickt, gleichsam als ob bei längerer Einwirkung die Lösung noch weiter in's Gewebe zu dringen vermöchte im Gegensatz zum Argentum nitricum-Schnitt, der den Eindruck eines definitiven Abschlusses der Tiefenwirkung hervorruft. Die geschilderten Verhältnisse sind veranschaulicht durch zwei Mikrophotogramme, welche die Peritonealfläche des mit $^1/_2$ proc. Arg. nitr. (Fig. 1) und des mit $^1/_2$ procent. Aethylendiaminsilberphosphat (Fig. 2) behandelten Leberstückchens darstellen. Die Vergrösserung ist

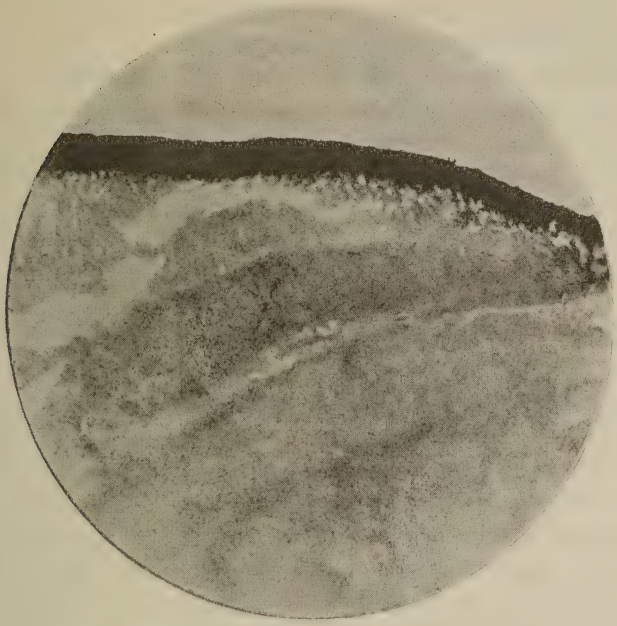


Fig. 1.

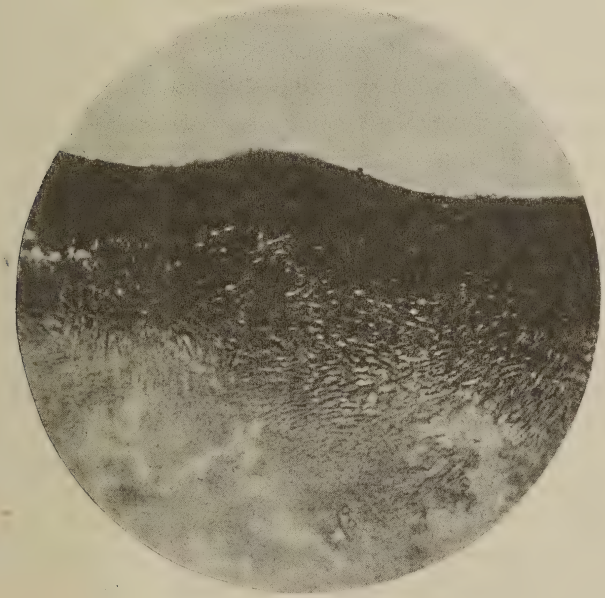


Fig. 2.

für beide Figuren die gleiche und beträgt 30. Auf Fig. 1 sieht man eine schräg verlaufende Falte des Lebergewebes.

Durch die mitgetheilten Versuche ist also unzweifelhaft nachgewiesen, dass eine Aethylendiaminsilberphosphatlösung viel tiefer in's organische Gewebe eindringt als eine Arg. nitr.-Lösung von ebendemselben Sibergehalt, in der gleichen Zeit, unter genau denselben Bedingungen. Die erhebliche Tiefenwirkung, welche auf diese Weise für das Silberphosphat gegenüber dem todten Gewebe zu constatiren war, liess sich auch mit Bezug auf lebendes Gewebe darthun.

Hierzu bot sich eine günstige Gelegenheit bei einem Patienten mit einem gonorrhoisch erkrankten, paraurethralen Gang, welcher aus therapeutischen Gründen excidirt werden sollte. 15 Minuten vor der Operation wurde mit einer Pravaz'schen Spritze, deren Canüle conisch abgestumpft war, eine 8 procentige Aethylendiaminsilberlösung injicirt, und der Anfang des Ganges durch eine Seidennaht abgebunden, so dass die eingespritzte Flüssigkeit nicht wieder abfliessen konnte. Nachdem nun die Silberlösung 15 Minuten eingewirkt hatte, wurde der Gang mit einem Scheerenschlage excidirt, der Seidenfaden gelöst und in das Lumen Schwefelammonium injicirt, um nach Möglichkeit die Wirkung der noch zurückbleibenden Argentumlösung auszuschalten. Das so gewonnene Präparat wird in Celloidin eingebettet, in Querschnitte zerlegt und genau wie oben mit Schwefelammonium behandelt. Ich begnüge mich damit anzuführen, dass der Niederschlag des dunklen Schwefelsilbers im Gewebe auch hier eine deutliche Tiefenwirkung trotz der kurzen Einwirkungsdauer zeigte; eine genauere Beschreibung des Präparates soll an anderer Stelle gegeben werden.

In zweiter Reihe war es nothwendig die Giftigkeit der neuen Silberlösung durch das Thierexperiment zu bestimmen, ehe man das Präparat zur Einführung in die Praxis empfehlen konnte. Zahlreiche Versuche an Kaninchen und weissen Mäusen haben nun gezeigt, dass die Giftwirkung der alkalischen Silberverbindung im Wesentlichen abhängig ist von dem Gehalte an Argentum; das letztere ist mit Bezug auf seine schädlichen Eigenschaften bereits genügend erforscht, insbesondere hat Behring gefunden, dass die Giftigkeit des Silbers im Vergleich zu seiner hohen antiseptischen Kraft eine verhältnissmässig geringe ist. Experimente an weissen Mäusen haben nun allerdings gelehrt, dass die Thiere durch Aethylendiaminsilberphosphat etwas früher starben, als durch dieselbe Menge einer gleichprocentigen Arg. nitr.-Lösung; indessen ist dies wohl weniger auf den Gehalt an Aethylendiamin, als vielmehr auf die schnellere und grössere Resorption des leichter in's Gewebe eindringenden Silbers

zu beziehen. Die locale entzündliche Reaction, welche die subcutane Injection des Silberphosphats hervorrief, war eine äusserst geringe. 2 ccm einer 1 procentigen Lösung verursachten bei einem Kaninchen kaum entzündliche Erscheinungen, ebenso wenig die subcutane Einverleibung von $^1/_4$ ccm derselben Lösung bei einer weissen Maus; in beiden Fällen war nach 24 Stunden die Injectionsstelle nicht mehr fühlbar.

Von besonderer Wichtigkeit schien mir die Prüfung der Giftigkeit des Aethylendiamins zu sein, da hierüber bisher noch keine Versuche gemacht worden sind. Kaninchen vertrugen 0·4 grm Aethylendiamin ohne merkliche Beeinträchtigung der Gesundheit, vorausgesetzt, dass die Concentration der injicirten Lösung keine zu starke war; eine 20 procentige Lösung bewirkte bereits erhebliche Aetzung des Gewebes, 2 ccm einer 36 procentigen Lösung verursachten bei einem Kaninchen ein flächenhaftes, sehr derbes Infiltrat, das sich erst nach einigen Wochen resorbirte. An der betreffenden Stelle wurde auch Haarausfall beobachtet. Weisse Mäuse vertrugen bis 0·03 grm Aethylendiamin (1 ccm einer 3 procentigen Lösung); bei höheren Dosen trat der Tod ein, sei es, dass die Aetzwirkung bei der höheren Concentration oder die toxische Wirkung auf den Gesammtorganismus den Tod der Thiere veranlasste. Jedenfalls ging aus den Thierexperimenten hervor, dass die Giftwirkung des Aethylendiamins zu gering ist, als dass sie bei der praktischen Verwendung der Aethylendiaminpräparate störend sein konnte.

Ehe ich an die Prüfung der Desinfectionskraft des neuen Mittels gehe, will ich noch kurz eine Untersuchung über den Einfluss des Aethylendiaminpräparates auf das Verhalten der Gefässe mittheilen. Ich wurde hierzu veranlasst durch die Thatsache, dass das Aethylendiaminsilberphosphat im Gegensatz zur styptischen Wirkung des Argentum nitricum auf einer frischen Wundfläche selbst bei Verwendung einer 8 procentigen Lösung die Blutung sichtlich vermehrte. Es lag nun nahe, anzunehmen, dass dies auf die viel geringere Eiweisscoagulation und auf die Auflösung der Blutgerinnsel zurückzuführen war, welche das Aethylendiamin den obigen Auseinandersetzungen zu Folge zu Stande bringen konnte. Nichtsdestoweniger war die Erscheinung so auffällig, dass es der Mühe werth schien, zu prüfen, ob dieselbe vielleicht ausserdem noch durch ein verschiedenes Verhalten der neuen Silberlösung gegenüber den Gefässen bedingt war, zumal da es auch für die sonstige Verwendung des Mittels von Wichtigkeit war zu constatiren, ob es in geringerer Concentration ebenso wie Arg. nitr. als Adstringens wirkte. Der diesbezügliche Versuch wurde folgendermassen angestellt. Die Zunge eines curaresirten Frosches wird ausgespannt, und unter dem Mikroskop eine Stelle mit Gefässen von verschiedener Grösse eingestellt. Hierauf werden einige

Tropfen einer 0·1 procentigen Arg. nitr.-Lösung aufgeträufelt, wobei sehr bald eine deutliche Verengerung sämmtlicher Gefässlumina wahrnehmbar wird, welche bei wiederholter Beträufelung nicht zunimmt. Nach etwa 5 Minuten werden 2 Tropfen einer $^1/_2$ procentigen Arg. nitr.-Lösung aufgetropft; es entsteht eine unwesentliche Erweiterung der Gefässe, was sich indess nur schwer beobachten lässt, da eine erhebliche Trübung des Bildes durch Eiweissgerinnung eingetreten ist, und die Gefässcontouren nicht mehr deutlich zu erkennen sind. Bei Benetzung einer anderen noch intacten Stelle der Zunge mit einer 10 procentigen Höllensteinlösung schien, soweit die Trübung dies erkennen liess, eine Gefässerweiterung einzutreten. Ein gleicher Versuch wurde mit entsprechenden Aethylendiaminsilberphosphatlösungen angestellt, wobei sich genau dasselbe Ergebniss bezüglich des Verhaltens der Gefässe herausstellte. Es waren hierbei die Vorgänge viel deutlicher zu beobachten, da die Trübung beim Zusatz der stärkeren Lösungen viel geringer war. Auch makroskopisch war beim Betropfen der Froschzunge mit 10 procent. Argentum nitricum die Bildung eines weisslichen Belages wahrzunehmen, während bei Benetzung mit der 10 procentigen Silberphosphatlösung sich nur ein schleimiger, leicht getrübter Ueberzug bildete. Der Versuch lehrte also, dass das neue Silbersalz in schwacher Concentration ebenso gefässverengernd wirkt wie die Arg. nitr.-Lösungen, und dass für die oben erwähnte Eigenschaft auf frischen Wundflächen die Blutung zu steigern nicht die Beeinflussung der Gefässe, sondern die geringere Bildung unlöslicher Eiweissverbindungen massgebend ist.

Ich komme nun zur experimentellen Prüfung der antibakteriellen Eigenschaften des Aethylendiaminsilberphosphats.

Von mancher Seite sind gegen den Werth von Desinfectionsversuchen Einwände erhoben worden, welche nicht ohne Weiteres von der Hand gewiesen werden können. Offenbar sind die Bedenken, welche man gegen derartige bakteriologische Untersuchungen vorbringen kann, zweierlei Art. Erstens kann man anführen, dass viele der angewandten Methoden zahlreiche Fehlerquellen enthalten, so dass die Resultate unzutreffend und unzuverlässig sind. Zweitens wird eingewandt, dass selbst bei fehlerfreier Methode die Verhältnisse der Reagensglasversuche so verschieden von denjenigen in der Desinfectionspraxis sind, dass eine Uebertragung der im Laboratorium gefundenen Werthe auf die Verhältnisse bei der praktischen Verwendung nicht statthaft ist. Es ist nicht zu leugnen, dass der zweite Einwand eine gewisse Berechtigung hat. Wir können zwar die Versuchsanordnung bei der Desinfectionsprüfung so treffen, dass wir die Be-

dingungen, unter denen das Mittel seine Anwendung finden soll, berücksichtigen und bis zu einem gewissen Grade die Verhältnisse nachahmen; vollständig werden wir dies jedoch nicht erreichen können, besonders dann nicht, wenn es sich um ein Desinficiens handelt, das seine Wirksamkeit am lebenden Organismus entfalten soll. Hier muss eben die praktische Erfahrung die Ergebnisse der Reagensglasversuche ergänzen, und wir müssen uns damit begnügen, durch das Experiment orientirende Werthe zu finden, was um so leichter und vollkommener zu erreichen ist, wenn wir Vergleichswerthe mit bekannten und praktisch bereits erprobten Mitteln suchen.

Hinsichtlich des ersten Einwandes ist zuzugeben, dass derselbe mit Bezug auf einen grossen Theil der Untersuchungsmethoden durchaus berechtigt ist; andererseits sind aber auf dem Gebiete der Desinfectionstechnik gerade in der neueren Zeit bedeutende Fortschritte gemacht worden, so dass die Resultate sicherer und zuverlässiger sind. Man ist in den letzten Jahren auf Fehlerquellen aufmerksam geworden, welche vorher der Beachtung entgangen waren. Die Anforderungen, welche heute an die richtige Prüfung eines Desinfectionsmittels gestellt werden, sind strengere als früher, und die meisten der ehemals geübten Methoden halten der Kritik nicht mehr Stand. Es ist durchaus nothwendig, bei der Prüfung eines Antisepticums die Versuchsfehler, auf welche in der neueren Litteratur hingewiesen worden ist, nach Möglichkeit zu vermeiden; nur unter dieser Bedingung wird der oben erwähnte Einwand seine Gültigkeit verlieren. Es fragt sich nun, welche Versuchsanordnung am geeignetsten ist, diese Bedingung zu erfüllen; in Betracht kommen hierbei wesentlich zwei Methoden, einerseits die Methode der Seidenfäden, andererseits die der Bakterienaufschwemmungen.

Die erste Methode, welche wohl am allermeisten angewendet worden ist, hat unleugbar sehr grosse Vorzüge, besonders wenn es sich um die Prüfung eines Antisepticums handelt, das unter ähnlichen Verhältnissen seine praktische Verwendung finden soll, z. B. zur Desinfection von Kleidern und Stoffen. Andererseits lassen sich aber gegen diese Versuchsanordnung schwerwiegende Bedenken geltend machen, wie dies auch von mancher Seite geschehen ist.

Eine der wichtigsten Bedingungen, die bei derartigen Versuchen erfüllt sein müssen, ist offenbar diejenige, dass das Desinficiens zu den Mikroorganismen, auf welche es wirken soll, möglichst leicht und schnell gelangen kann. Hier ist dies jedoch nicht der Fall; vielmehr ist es sehr leicht möglich, dass einzelne Bakterien in Folge ihrer geschützten Lage später, bei kurzer Versuchsdauer vielleicht gar nicht von der zu prüfenden Flüssigkeit erreicht werden.

Auf den zweiten Punkt, der gegen die Anwendung der Seidenfädenmethode angeführt werden kann, hat Koch selbst in seiner bekannten Arbeit über Desinfection (3) hingewiesen. Es ist unvermeidlich, dass bei der Uebertragung des Fadens aus der Desinfectionsflüssigkeit Spuren der letzteren auf den neuen Nährboden gebracht werden, wodurch dieser für das Wachsthum der Bakterien ungeeignet werden kann. Um diesen Versuchsfehler zu verringern, schlug Koch vor, nur wenig zu übertragen, reichlichen Nährboden zu nehmen und das dem Faden anhaftende Desinficiens durch Auswaschen zu entfernen. Trotz aller dieser Vorsichtsmassregeln lässt sich der Fehler nicht vollständig ausschalten, zumal wenn es sich um ein sehr energisches Antisepticum handelt, das selbst in ungemein schwacher Verdünnung entwickelungshemmende Wirkung entfaltet.

Besser geeignet zur Vermeidung der angeführten Mängel erscheint die Deckgläschenmethode, wie sie Geppert (4) und in ausgedehnterem Maasse Spirig (5) zu ihren Versuchen benutzten. Gereinigte, sterile Deckgläschen werden mit Bakterienaufschwemmungen befeuchtet, und alsdann die Austrocknung vorgenommen. Man kann nun diese angetrockneten Mikroorganismen eine beliebige Zeit dem Desinficiens aussetzen und vor dem Uebertragen der Deckgläschen die anhaftende Flüssigkeit durch Auswaschen mit Alkohol oder Wasser entfernen. In ähnlicher Weise verfuhr Buttersack in einer Arbeit über die Kresole (6), in der er die Mikroorganismen an Glasfäden antrocknete und mit diesen die Desinfectionsexperimente vornahm. Mit Hülfe dieser Methoden ist die Mitübertragung von Desinficiens auf den frischen Nährboden auf ein Minimum zu reduciren; indessen lässt sich der Einwand erheben, dass das Eintrocknen der Mikroorganismen wenigstens bei manchen Arten derselben keineswegs gleichgültig ist. Ferner ist — freilich mehr vom theoretischen als vom praktischen Standpunkt aus — zu erwähnen, dass die zu prüfende Flüssigkeit zwar sehr leicht zu den einzelnen Mikroorganismen gelangen kann, dass aber immerhin eine Fläche derselben, nämlich diejenige, mit welcher die Bakterien dem Glas anhaften, geschützt vor dem Desinficiens bleibt.

Aus diesen Gründen habe ich auch die letzterwähnten Methoden nicht angewandt, sondern mit Bakterienaufschwemmungen gearbeitet, wie sie Geppert in seiner Arbeit über desinficirende Mittel und Methoden (4) angegeben hat. Dieses Verfahren scheint mir das geeignetste zur Vermeidung der Fehlerquellen zu sein und am meisten den Anforderungen zu entsprechen, welche heute an die einwandfreie Prüfung eines Antisepticums gestellt werden müssen. „Auf den filtrirten Suspensionen", sagt Geppert in der citirten Abhandlung, „basirt die einzige Versuchs-

anordnung, welche eine wirklich innige Berührung jeder einzelnen Spore mit dem Desinfectionsmittel garantirt, und welche ferner gestattet, im gegebenen Moment das Desinfectionsmittel beliebig zu verdünnen oder chemisch unschädlich zu machen."

Die Bakterienaufschwemmungen habe ich auf folgende Weise hergestellt. Reinculturen der betreffenden Mikroorganismen, die reichlich auf schräg erstarrtem Agar gewachsen waren, werden vermittelst der Platinöse in steriles Wasser gebracht, und zwar werden im Allgemeinen zu je 3 ccm Aufschwemmung die Culturen eines Röhrchens verwendet. Die so gewonnene, fast stets noch grössere Flocken enthaltende Suspension wird nach Geppert's Vorchrift mit Hülfe von Glaswolle filtrirt, bis grössere Partikelchen mit blossem Auge nicht mehr sichtbar sind. Die gleichmässig getrübte Flüssigkeit wird nun unter Erwärmung im Wasserbade von 37·5° C. so lange energisch geschüttelt, bis die mikroskopische Untersuchung einer mit der Platinöse entnommenen Probe lehrte, dass die Mikroorganismen nicht mehr zu grösseren Haufen vereinigt, sondern so weit isolirt sind, dass sie der Einwirkung des Desinfectionsmittels leicht zugänglich sind. Erst nachdem dies mit Sicherheit festgestellt war, wurde die Aufschwemmung in abgemessener Menge (gewöhnlich 3 ccm) in sterile Reagensgläschen gebracht. Dies geschah mit einer graduirten, 10 ccm fassenden Glasröhre, die unten leicht zugespitzt war und am oberen Ende durch einen Schlauch mit einer Spritze in Verbindung stand. Letztere besass eine Einrichtung, welche es gestattete, die Flüssigkeit aus der Röhre in gleich grossen Tropfen zu entleeren. Mit Hülfe dieser Vorrichtung war es leicht möglich bestimmte Flüssigkeitsmengen — einem jeden Theilstrich entsprach $^1/_{10}$ ccm — genau abzutheilen. Vor jeder Benutzung wurde die Röhre im Wasserdampf sterilisirt. Gewöhnlich wurden 3 oder 4 Reagensgläser mit je 3 ccm der Bakterienaufschwemmung gefüllt. Eins dieser Gläschen wurde mit derselben Menge sterilen Wassers versetzt und hiervon die Controlculturen durch Ueberimpfen von 3 Oesen angelegt, sowohl bei Beginn als nach Beendigung des Versuches, ferner 24 und 48 Stunden später, um so die Möglichkeit, dass die Bakterien schon durch den Aufenthalt im Wasser geschädigt werden könnten, zu widerlegen. Zu den übrigen Aufschwemmungen wird genau die gleiche Menge des Desinficiens zugesetzt in einer Concentration, die zweimal so stark ist als diejenige, bei welcher die Prüfung des Mittels vorgenommen werden soll. Nach verschiedenen Zeiträumen wurden nun je 3 Platinösen der Suspension auf den Nährboden (Bouillon oder Agar) übertragen. Die Prüfung der Desinfectionskraft geschah bei Zimmertemperatur, sofern dies nicht anders angegeben ist. Die geimpften Gläschen kamen sogleich in den Brütofen, der auf 37·5° C. eingestellt war. Nach 2 oder 3 Tagen

wurde constatirt, ob Wachsthum eingetreten war, und falls es sich um Agarröhrchen handelte, wie zahlreich die Culturen sich entwickelt hatten. Gewöhnlich blieben die Reagensgläschen noch etwa 4 bis 5 Tage im Brütofen und wurden dann noch 14 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen; die Beobachtungsdauer betrug 3 Wochen.

Ich bemerke ausdrücklich, dass ich mich in keinem Falle damit begnügt habe, das Aethylendiaminsilberphosphat allein auf seine bakterientödtende Kraft zu untersuchen, dass ich vielmehr gleichzeitig unter genau denselben Versuchsbedingungen eine entsprechende Arg. nitr.-Lösung prüfte, um so Vergleichswerthe mit einem bekannten Desinficiens zu erhalten. Fand ich z. B., dass das Silberphosphat in bestimmter Verdünnung den Staphylococcus pyogenes aureus in 10 Minuten, den Bacillus pyocyaneus in 20 Minuten abtödtet, so ist dies ein Zahlenwerth, mit dem wir nicht viel anfangen können, und der für die Praxis von nicht sehr grosser Bedeutung ist, da er ja nur für die speciellen Bedingungen des Versuches Gültigkeit hat; lehrt jedoch das Experiment, dass das betreffende Mittel den Staphylococcus 50 Minuten, den Erreger des blauen Eiters 40 Minuten früher abtödtet, als eine Höllensteinlösung von gleichem Silbergehalt unter denselben Verhältnissen, so ist dies eine Thatsache, die uns sehr wohl eine Vorstellung von der Leistungsfähigkeit des Silberphosphats geben kann und von orientirendem Werthe ist, da wir ja über die Wirksamkeit des Argentum nitricum durch die Erfahrung bereits unterrichtet sind. Von verschiedenen Seiten ist auf die Wichtigkeit solcher Vergleichswerte hingewiesen worden, und bei den in der neueren Zeit angestellten Desinfectionsprüfungen sind bereits öfters Controlversuche mit bekannten antiseptischen Mitteln vorgenommen worden.

Wie aus der oben mitgetheilten Versuchsanordnung ersichtlich ist, habe ich bei der Desinfectionsprüfung nicht die Concentration der Lösungen, wie dies gewöhnlich geschieht, sondern die Expositionsdauer verändert. Es geschah dies wesentlich aus 2 Gründen. Das zu prüfende Mittel war in erster Reihe für die Behandlung der Gonorrhoe bestimmt worden; da nun praktische Versuche gelehrt hatten, dass es sich hierzu in einer Concentration von 1 : 4000 eignete, da stärkere Lösungen bereits erhebliche Reizerscheinungen hervorriefen, so schien es rathsam, die Desinfectionskraft der Silberlösung gerade in dieser praktisch verwendbaren Verdünnung zu untersuchen. Ferner war es mit Hülfe dieser Versuchsanordnung am leichtesten möglich, gut vergleichbare Werthe bezüglich der Leistungsfähigkeit der Mittel zu erhalten, worauf — wie bereits betont — besonders grosser Werth gelegt wurde.

Es fragt sich nun, in wie weit die oben geschilderte Methode den strengen Anforderungen, welche heute an Desinfectionsversuche gestellt

werden, gerecht wird. In erschöpfender Weise sind die Hauptfehlerquellen bei derartigen Versuchen von Max Gruber in einem Vortrage „Ueber die Methoden der Prüfung von Desinfectionsmitteln“ (7) zusammengefasst worden; aus seinen in diesem Sinne angestellten Untersuchungen zieht er den Schluss, dass die meisten der bisher angewandten Methoden mit so bedeutenden Fehlerquellen behaftet sind, dass die damit gewonnenen Resultate kein Vertrauen verdienen. Im Folgenden will ich nun mit Berücksichtigung der von ihm aufgestellten Gesichtspunkte die von mir angewandte Methode auf ihre Brauchbarkeit prüfen.

Für's erste weist Gruber auf die Verschiedenheit der Resistenz der als Testobjecte benutzten Culturen hin, welche nicht nur für die Milzbrandsporen, sondern auch für den Staphylococcus pyogenes aureus besonders von Esmarch (8) nachgewiesen wurde.

Was diesen Punkt anbetrifft, so ist Folgendes zu erwähnen. Die Milzbrandsporen, mit welchen ich arbeitete, wurden auf ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber 5 procent. Carbolsäure geprüft, wobei dieselbe sich als sehr beträchtlich erwies. Auch die übrigen Mikroorganismen wurden mit Bezug auf ihre Resistenz untersucht, da ja — wie erwähnt — in allen Fällen Parallelversuche mit einem bekannten Desinficiens veranstaltet wurden. Dies geschah sowohl mit einer Argent. nitr.-Lösung 1 : 4000, als auch mit einer $^1/_4$ procentigen Cresollösung, zuweilen ausserdem noch mit einer verdünnten Sublimatlösung, so dass also die als Prüfungsobjecte dienenden Culturen sehr genau auf ihre Widerstandsfähigkeit geprüft waren.

Zweitens wird die Forderung gestellt, dass die Mikroorganismen nach der Behandlung mit dem Desinfectionsmittel unter die günstigsten Lebensbedingungen gebracht werden. Es ist klar, dass andernfalls unrichtige Resultate sich ergeben müssen, indem die übertragenen Proben zwar geschwächt aber doch noch lebensfähig sein können und nur deshalb nicht zur Entwickelung kommen, weil ihnen die Wachsthumsbedingungen, wie z. B. Temperatur und Nährboden nicht zusagen. Aus diesem Grunde habe ich es vermieden, die Entwickelungsfähigkeit der übertragenen Aufschwemmung in Gelatine festzustellen, weil es mit Sicherheit constatirt ist, dass die Zimmertemperatur für die meisten hier in Betracht kommenden Mikroben ungünstiger ist als die Körpertemperatur. So hat z. B. Boer (9) bei seinen Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit mehrerer chemischer Desinfectionsmittel gefunden, dass das Wachsthum in Gelatine zuweilen ausbleibt, obgleich die Bakterien noch nicht vollständig entwickelungsunfähig sind. Ich habe in vereinzelten Fällen, um die Zahl der lebensfähigen Keime zu bestimmen, in Gelatine übertragen und konnte hierbei die von Boer gemachte Beobachtung bestätigen, dass man zuweilen

noch Wachsthum in Bouillon und in Agar bekommt zu einer Zeit, wo die Gelatineplatten bereits steril blieben. Ich habe daher die Uebertragung auf Agar oder auf Bouillon vorgenommen; bei den ersten Versuchen mit Bacillus prodigiosus, pyocyaneus und Staphylococcus aureus habe ich gleichzeitig Proben auf beide Nährböden überimpft, um zu erfahren, ob sich hierbei Unterschiede ergeben würden. Es stellte sich heraus, dass die Resultate häufig nicht gleich waren, und dass in mehreren Fällen in Bouillon das Wachsthum früher aufhörte, als bei Uebertragung auf Agar. Aus diesem Grunde habe ich bei den späteren Versuchen das letztere Verfahren bevorzugt.

An dritter Stelle hebt Gruber eine Fehlerquelle hervor, auf welche zuerst Koch in der oben citirten Schrift die Aufmerksamkeit gelenkt, und deren Bedeutung in sehr überzeugender Weise Geppert dargelegt hat. Es handelt sich um die Mitübertragung von Spuren des Desinficiens auf die frischen Nährböden, wobei naturgemäss Entwickelungshemmung eintritt und fälschlich günstigere Resultate vortäuscht. Bekanntlich hat Geppert nachgewiesen, dass Milzbrandsporen, die einige Zeit dem Sublimat ausgesetzt waren, auf ganz schwach sublimathaltigem Nährboden nicht mehr zur Entwickelung kommen, und dass hierbei selbst ganz geringe Spuren in Betracht kommen. Mit Recht hat man in der neueren Zeit diesen Verhältnissen bei Desinfectionsversuchen besondere Aufmerkkeit geschenkt und die hieraus resultirende Fehlerquelle nach Möglichkeit zu vermeiden gesucht. Es ist nun klar, dass der Versuchsfehler um so geringer wird, je schwächer die antiseptische Kraft des zu prüfenden Mittels ist, je weniger von der Flüssigkeit übertragen wird und je grösser die Menge des Nährbodens ist, in welchen die Keime überimpft werden, endlich ist es zweckmässig die gelungene Desinfection nicht bei Zimmertemperatur, sondern im Brütofen zu bestimmen, da dann der entwickelungshemmende Einfluss des dem Nährboden beigemischten Desinficiens erwiesenermassen weniger zur Geltung kommt. In wie weit kommt nun der in Rede stehende Fehler bei der von mir angewandten Versuchsanordnung in Betracht? Es ist unzweifelhaft, dass bei dem oben geschilderten Verfahren Spuren der antiseptischen Substanz in den frischen Nährboden gelangten; indessen beträgt die Menge derselben nur drei Platinösen,[1] ist also sehr gering im Vergleich mit den 10 ccm Bouillon, in welchen sie sich vertheilt; ferner ist die Entwickelungshemmung bei den hier in Betracht kommenden Mitteln nicht so erheblich wie beim Sublimat,

[1] Die Gewichtsmenge der einer Platinöse anhaftenden Flüssigkeit betrug annähernd 0·025, was durch Abwägen der Platinöse mit der anhaftenden Feuchtigkeit und nach dem Ausglühen bestimmt wurde.

und schliesslich wurden die Bouillon- bezw. Agar-Röhrchen [1] unmittelbar nach der Impfung in den Brütofen gestellt.

Trotz aller dieser Gründe, die geeignet erscheinen, die Bedeutung des besprochenen Einwandes einzuschränken, lässt sich doch nicht leugnen, dass der Versuchsfehler thatsächlich besteht, und nicht eher war die Methode als einwandsfrei und vollkommen zu betrachten, bis es gelang die Fehlerquelle ganz auszuschalten oder aber nachzuweisen, dass sie zu gering ist, als dass durch dieselbe die Versuchsergebnisse beeinflusst werden könnten. Die von Geppert angegebene Methode der chemischen Unschädlichmachung konnte hierbei keine Anwendung finden, da die complicirten Verbindungen, welche zu prüfen waren, sich auf chemischem Wege nicht in indifferente Körper überführen liessen. Ich habe daher versucht die Uebertragung von Desinficiens durch Anwendung eines besonderen Verfahrens zu vermeiden und mit Hülfe desselben den Nachweis zu liefern, dass bei der geschilderten Versuchsanordnung der betreffende Fehler die Genauigkeit der Resultate nicht merklich beeinträchtigt und somit ausser Acht gelassen werden kann. Ich gehe hier auf diesen Punkt nicht ein, da ich mich später mit der Lösung dieser Frage genauer beschäftigen werde.

Eine andere Unzulänglichkeit der meisten Desinfectionsversuche besteht nach Gruber darin, dass die Aussaaten aus den Desinfectionsgemischen zu kurze Zeit beobachtet werden. Er verlangt, dass die Beobachtung sich auf 8 bis 10 Tage erstrecke, da bisweilen noch mehrere Tage nach der Ueberimpfung Wachsthum erfolge. Dieser Anforderung ist bei den vorliegenden Versuchen vollständig Genüge geleistet worden, da — wie oben erwähnt — die geimpften Gläschen 3 Wochen lang auf etwaiges Wachsthum controlirt wurden. Ich habe gleichfalls in mehreren Fällen Entwickelung von Colonieen noch auffallend spät, z. B. 3 oder 4 Tage nach der Uebertragung, gesehen und dies an den betreffenden Stellen besonders bemerkt.

Fünftens wird verlangt, dass das Medium angegeben wird, in welchem sich die Mikroorganismen bei der Einwirkung des Desinficiens befinden. Dies geschah in sämmtlichen Fällen; es stellte sich hierbei heraus, dass in der That die Resultate sehr verschieden waren, je nachdem die

[1] Man sollte annehmen, dass beim Uebertragen auf Agargläschen die entwickelungshemmende Wirkung des Desinficiens störender sein müsste, als bei Verwendung von Bouillon, wobei die antiseptische Flüssigkeit sich besser vertheilen kann. Dies war jedoch nicht der Fall, was wohl dadurch zu erklären ist, dass die Flüssigkeit auf der schrägen Agarfläche grossentheils abfloss, während die Bakterien an dem Nährboden hafteten.

Bakterien in Wasser, Bouillon, Hydrocelenflüssigkeit oder Blutserum abzutödten waren.

Ebenso ist es nothwendig, dass die Temperatur angegeben wird, bei welcher die Desinfectionsprüfung stattfindet, da bekanntlich für mehrere Desinficientien eine Zunahme der keimtödtenden Kraft bei erhöhter Temperatur nachgewiesen ist. Die Prüfung der Aethylendiaminpräparate geschah bei 20° C.; nur in einem Falle wurde ein gleichzeitiger Versuch bei einer Temperatur von 37·5° angestellt, wobei sich deutlich eine energischere Desinfectionswirkung constatiren liess.

Ferner macht Gruber darauf aufmerksam, dass ungleichmässige Vertheilung der Mikroorganismen die Sicherheit der Ergebnisse beeinträchtige. Mit Bezug auf diesen Punkt ist bereits oben erwähnt, dass die Bakteriensuspensionen sorgfältig filtrirt und geschüttelt wurden, und dass das Desinfectionsmittel erst dann zugesetzt wurde, nachdem durch mikroskopische Untersuchung festgestellt war, dass die Bakterien keine grösseren Conglomerate mehr bildeten.

Wie aus dem bisher Gesagten hervorgeht, sind die strengen Anforderungen, welche Gruber an eine richtige Desinfectionsprüfung stellt, durchaus erfüllt, und die Versuchsfehler, welche er anführt, nach Möglichkeit vermieden.

Es bleibt schliesslich noch übrig mit einigen Worten auf die Reichlichkeit der zu den Versuchen benützten Aufschwemmungen einzugehen, da dieselbe unzweifelhaft von sehr erheblichem Einfluss auf die Resultate ist. In der neueren Litteratur findet man häufig die Thatsache angedeutet, dass es keineswegs gleichgültig ist, ob sehr viele oder nur wenige Mikroorganismen zu vernichten sind, dass eine sehr reichliche Aufschwemmung viel schwieriger zu desinficiren ist als eine spärliche. Ich werde später mehrere Versuche anführen, welche die Richtigkeit dieser Behauptung völlig bestätigen, und versuchen, die Erklärung für diese Thatsache zu geben. Jedenfalls ist es rathsam bei der Desinfectionsprüfung möglichst reichliche Bakterienemulsionen anzuwenden und genau die Herstellung derselben anzugeben, da andernfalls die gewonnenen Resultate erheblich an Werth verlieren würden. Wie die zu unseren Experimenten verwandten Aufschwemmungen hergestellt wurden, ist bereits oben auseinandergesetzt und wird besonders angegeben werden, falls von dem gewöhnlichen Modus abgewichen wurde. Was die Reichlichkeit unserer Suspensionen betrifft, so wurde dieselbe nach Gruber's Vorgange so geprüft, dass ein Tropfen einer 2000fachen Verdünnung mit Gelatine zur Platte ausgegossen, und die Zahl der darin enthaltenen Keime bestimmt wurde. Es zeigte sich z. B. bei einer Aufschwemmung von Bacillus prodigiosus, soweit die bald eintretende Verflüssigung der Gelatine eine genaue

Zählung überhaupt gestattete, dass ein Tropfen der 2000fachen Verdünnung 75600 Keime enthielt. Auf einer in derselben Weise von einer Typhusaufschwemmung hergestellten Platte wurden 96764 Colonieen gezählt.

Die verwandten Suspensionen waren somit ungemein reichlich, so dass eine einzige Oese stets viele Millionen lebensfähiger Individuen enthielt.

Endlich möchte ich noch bemerken, dass die Nährböden, in welchen die gelungene Desinfection geprüft wurde (Bouillon und Agar), ganz schwach alkalisch reagirten; ich führe dies an, weil nach Boer die Beschaffenheit des Nährbodens (besonders die Reaction), in welchem die Lebensfähigkeit der übertragenen Proben geprüft wird, für die Resultate nicht ohne Bedeutung ist.

Bevor ich nun zur Mitteilung der mit Hülfe der geschilderten Methode gewonnenen Zahlenwerthe übergehe, will ich noch kurz 2 Versuche erwähnen, welche sich auf die entwickelungshemmende Wirkung des Aethylendiaminsilberphosphats beziehen.

Wachsthumsbehinderung durch Zusatz von Aethylendiaminsilberphosphat 1:10000 und 1:50000 zum Agar.

Von drei Tage alten Culturen auf gewöhnlichem schräg erstarrten Agar werden drei Oesen verstrichen auf Agar ohne Zusatz (je drei Röhrchen als Controlculturen), zugleich auf demselben Nährboden, der Aethylendiaminsilberphosphat 1:10000 enthielt und zum Vergleich auf Agar, dem Arg. nitr. von demselben Silbergehalte zugesetzt war. Die Gläschen blieben drei Tage lang im Brütofen. Sämmtliche Controlculturen hatten sich sehr reichlich entwickelt. Dagegen zeigten sowohl auf dem Agar mit Silberphosphat als auch mit Arg. nitr. 1:10000 kein Wachsthum folgende Bakterien: Bacillus pyocyaneus, Staphylococcus pyogenes aureus, Diplococcus urethrae, Choleraspirillen, Typhusbacillen, Milzbrandbacillen mit Sporen und Micrococcus tetragenus. Nur Bacillus prodigiosus zeigte auf den mit den Silbersalzen versetzten Agarröhrchen deutliches, jedoch erheblich vermindertes Wachsthum. Genau derselbe Versuch wurde vorgenommen mit Agar, dem die beiden Argentumverbindungen in einer Verdünnung von 1:50000 beigemischt waren. Es wurde ebenfalls nirgends Wachsthum beobachtet ausgenommen bei Bac. prodigiosus.

Ich komme nun zur Prüfung der Desinfectionskraft des Aethylendiaminsilberphosphats gegenüber verschiedenen Mikroorganismen.

Desinfectionsversuche mit Bacillus prodigiosus.

In etwa 10 ccm sterilen Wassers werden von vier Agargläschen die Prodigiosusculturen, welche bei Zimmertemperatur drei Tage lang reichlich gewachsen waren, mit der Platinöse übertragen. In der oben geschilderten Weise wird nun die Aufschwemmung durch Schütteln und Filtriren mit Glas-

wolle so lange behandelt, bis durch mikroskopische Untersuchung eine genügende Vertheilung der Keime constatirt war. Von dieser sehr trüben, röthlich gefärbten Emulsion werden nun je 3 ccm in drei sterile Reagensgläschen gefüllt, in das erste Glas die gleiche Menge sterilen Wassers, in das zweite 3 ccm Arg. nitr. 1:2000 und in das dritte ebensoviel Aethylendiaminsilberphosphat von demselben Silbergehalt zugesetzt, so dass von diesem Augenblicke an die Prodigiosuskeime dem Desinficiens in einer Concentration von 1:4000 exponirt waren. Glas I diente zur Herstellung der Controlculturen, Glas II und III zur Ueberimpfung von je drei Oesen auf schräg erstarrtes Agar nach verschiedenen Zeiträumen (jedesmal zwei Gläschen). Die so geimpften Röhrchen wurden sogleich in den Brütofen gestellt und nach zwei Tagen bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei sich bei den angegangenen Colonieen um das farblose Centrum ein rother Ring bildete. In Folge dieser Versuchsanordnung war einerseits der oben auseinandergesetzte Vortheil vorhanden, dass die Lebensfähigkeit der übertragenen Proben bei Körpertemperatur geprüft wurde, andererseits war es möglich an der später stattfindenden Farbstoffbildung die Prodigiosusculturen als solche zu erkennen und Verunreinigungen auszuschliessen.

Das Ergebniss des Desinfectionsversuches war folgendes:

Aufschwemmung von Prodigiosusbacillen in sterilem Wasser.

Ueberimpfung nach:	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.
Argentum nitricum $^1/_{4000}$	sehr reichlich	desgl.	desgl.	reichlich	sehr zahlr. einz. Col.
Aethylendiaminsilberphosphat $^1/_{4000}$	zahlr. vereinz. Col.	vereinzelte Colonieen	spärliche Colonieen	0	0

Ueberimpfung nach:	45 Min.	1 Std.	$1^1/_4$ Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.
Argentum nitricum $^1/_{4000}$	sehr zahlr. einz. Col.	spärl. einz. Colonieen	desgl.	0	0
Aethylendiaminsilberphosphat $^1/_{4000}$	0	0	0	0	0

Als derselbe Versuch wiederholt wurde, und die Uebertragung nach verschiedener Expositionsdauer nicht nur auf Agar, sondern auch in Bouillon vorgenommen wurde, ergaben sich im ersteren Falle dieselben Resultate; die Bouillonröhrchen dagegen blieben bei Ueberimpfung aus der Aufschwemmung mit Arg. nitr. bereits 15 Minuten früher steril, bei der Desinfection mit dem Aethylendiaminpräparat 10 Minuten früher als die entsprechenden Agarröhrchen; die Uebertragung in Bouillon lieferte also die ungenaueren Resultate.

Ein gleicher Desinfectionsversuch wurde nun angestellt mit einer Aufschwemmung von Prodigiosuskeimen in Nährbouillon, welche in derselben Weise wie oben hergestellt wurde.

Aufschwemmung von Prodigiosusbacillen in Nährbouillon.

Ueberimpfung nach:	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.
Argentum nitricum $^1/_{4000}$	sehr reichlich	desgl.	desgl.	desgl.	zahlreiche einz. Col.
Aethylendiaminsilberphosphat $^1/_{4000}$	sehr reichlich	reichlich	0	0	0

Ueberimpfung nach:	1 Std.	$1^1/_4$ Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.
Argentum nitricum $^1/_{4000}$	vereinzelte Colonieen	desgl.	3 bis 5 Colonieen	0
Aethylendiaminsilberphosphat $^1/_{4000}$	0	0	0	0

Es wurde ferner eine Aufschwemmung von Prodigiosuskeimen in steriler Hydrocelenflüssigkeit hergestellt, und zu je 3 ccm derselben gleiche Mengen der beiden Desinficientien (1 : 2000), und zum Vergleich Sublimat in derselben Concentration hinzugefügt. Beim Zusatz des Arg. nitr. sowohl als auch des Silberphosphats wurde die gelbliche, durchscheinende Flüssigkeit sehr trübe. Während jedoch die erste Lösung nach wenigen Minuten den von der Reduction des Silbersalzes herrührenden Farbenton zeigte, behielt die zweite Lösung ihre hellgelbe Farbe viel länger (etwa $^1/_2$ Stunde) bei, ehe auch hier die Reduction des Silbers eintrat. Beim Zusatz der Sublimatlösung zeigte die Hydrocelenflüssigkeit nur ganz unbedeutende Trübung, welche längere Zeit unverändert bestehen blieb.

Aufschwemmung von Prodigiosusbacillen in Hydrocelenflüssigkeit.

Ueberimpfung nach:	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.	1 Std.	$1^1/_4$ Std.
Argentum nitr. $^1/_{4000}$	s. reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.
Aethylendiamin-Silberphosphat $^1/_{4000}$	s. reichl.	desgl.	reichlich	desgl.	desgl.	vereinzelt. Colonieen
Sublimat $^1/_{4000}$	s. reichl.	reichlich	spärlich	0	0	0

Ueberimpfung nach:	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.	3 Std.	$3^1/_2$ Std.	4—6 Std.
Argentum nitr. $^1/_{4000}$	s. reichl.	desgl.	z. einz. Col.	desgl.	spärl. Col.	0
Aethylendiamin-Silberphosphat $^1/_{4000}$	0	0	0	0	0	0
Sublimat $^1/_{4000}$	0	0	0	0	0	0

Bei Verwendung einer Aufschwemmung von Prodigiosusbacillen in menschlichem Blutserum zu einem gleichen Versuch ergab sich, dass nach 2 Stunden weder Arg. nitr. noch Aethylendiaminsilberphosphat

1:4000 die Keime getödtet hatte, dass allerdings im letzteren Falle die Culturen viel spärlicher wuchsen.

Aus den angeführten Resultaten geht mit grosser Deutlichkeit hervor, wie bedeutend der Einfluss des Mediums ist, in welchem die Bakterien abzutödten sind. Es erklärt sich das wohl so, dass die Silberlösungen mit den Salzen (besonders Chlornatrium) der Nährbouillon und dem Eiweiss der Hydrocelenflüssigkeit und des Blutserums chemische Verbindungen eingehen, welche weniger wirksam sind als die ursprünglichen Lösungen. Man könnte vielleicht noch annehmen, dass in sterilem Wasser die Mikroorganismen besonders leicht zu vernichten sind, weil hier gewissermassen zwei schädliche Momente gleichzeitig einwirken, erstens das Desinficiens, zweitens die Entziehung jeder Nährsubstanz; indessen scheint der letztere Punkt von ganz untergeordneter Bedeutung zu sein, wenn man bedenkt, dass z. B. die Prodigiosuskeime in sterilem Wasser mehrere Tage lang ihre Entwickelungsfähigkeit unverändert beibehalten. — In welchem Medium nun auch die Bacillen vernichtet werden sollten, stets war die Desinfectionskraft des Aethylendiaminsilberphosphats derjenigen einer entsprechenden Argentum nitricum-Lösung bei weitem überlegen.

Prüfung der Desinfectionskraft einer Aethylendiaminsilberphosphat- und Arg. nitr.-Lösung 1:4000 gegenüber Bacillus pyocyaneus.

Die zur Aufschwemmung verwandten Culturen waren 2 Tage lang bei 37·5° C. gewachsen; die Bakteriensuspension musste zweimal filtrirt und längere Zeit geschüttelt werden, ehe eine gleichmässige Vertheilung erreicht war.

Aufschwemmung von Bacillus pyocyaneus in Wasser.

Ueberimpfung nach:	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.
Argentum nitricum $^1/_{4000}$	reichlich	desgl.	desgl.	desgl.	spärlich
Aethylendiamin-Silberphosphat $^1/_{4000}$	reichlich	spärlich	desgl.	0	0

Ueberimpfung nach:	45 Min.	1 Std.	$1^1/_4$ Std.	$1^1/_2$ Std.	
Argentum nitricum $^1/_{4000}$	vereinzelte Colonieen	spärl. einz. Colonieen	0	0	
Aethylendiamin-Silberphosphat $^1/_{4000}$	0	0	0	0	

Als die Lebensfähigkeit der übertragenen Proben anstatt auf Agar in (10 ccm) Nährbouillon geprüft wurde, ergab sich das gleiche Resultat, nur zeigten die aus der mit Arg. nitr. versetzten Aufschwemmung entnommenen Keime bereits nach 60 Minuten keine Entwickelung mehr, während sie auf Agar noch wuchsen.

Im menschlichen Blutserum waren die Pyocyaneusbacillen wiederum viel schwerer zu vernichten, als in wässriger Aufschwemmung. Das Serum wurde vorher, um die antiparasitäre Eigenschaft desselben zu beseitigen, nach R. Stern's (11) Vorgang $^1/_2$ Stunde lang auf 60° C. erwärmt; gleichzeitig wurde auch eine Sublimatlösung 1 : 4000 geprüft, wobei dieselbe ebenso wie in dem Versuch mit Prodigiosus das Silberphosphat um ein Geringes, das Arg. nitr. um ein Bedeutendes an Wirksamkeit übertraf.

Aufschwemmung von Bacillus pyocyaneus in Blutserum.

Ueberimpfung nach:	5 Min. — 1 Std.	$1^1/_4$ Std.	$1^1/_2$ Std.	$1^3/_4$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.
Argentum nitr. $^1/_{4000}$	reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	zahlr. einz.Col.
Aethylendiamin-Silberphosphat $^1/_{4000}$	reichl.	spärlich	einz.Col.	0	0	0
Sublimat $^1/_{4000}$	reichl.	einz.Col.	0	0	0	0

Bei dem nächsten Versuche mit Staphylococcus pyogenes aureus war dagegen die Desinfectionskraft des Silberphosphats nicht nur derjenigen des Arg. nitr., sondern auch des Sublimats sehr überlegen. Die Uebertragung auf Nährbouillon ergab wiederum ungenauere Resultate.

Aufschwemmung von Staphylococcus pyogenes aureus in Wasser.

Ueberimpfung nach:	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.
Argentum nitricum $^1/_{4000}$	s. reichl.	desgl.	reichlich	desgl.	desgl.
Aethylendiamin-Silberphosphat $^1/_{4000}$	reichlich	zahlreiche einz. Col.	0	0	0
Sublimat $^1/_{4000}$	s. reichl.	reichlich	desgl.	desgl.	desgl.

Ueberimpfung nach:	45 Min.	1 Std.	$1^1/_4$ Std.	$1^1/_2$—3 Std.
Argentum nitricum $^1/_{4000}$	desgl.	0	0	0
Aethylendiamin-Silberphosphat $^1/_{4000}$	0	0	0	0
Sublimat $^1/_{4000}$	desgl.	0	0	0

Die Prüfung der Desinfectionskraft der Silberlösungen gegenüber Choleraspirillen ergab, dass schon nach 2 Minuten Abtödtung erfolgt war; auch als derselbe Versuch mit Aethylendiaminsilberphosphat und

Arg. nitr. 1:10000 wiederholt wurde, zeigten schon die nach 2 Minuten übertragenen Proben keine Entwickelung, während die Controlculturen reichliches Wachsthum aufwiesen, selbst als die Ueberimpfung nach 24 Stunden vorgenommen wurde.

Ebenso war bei einer reichlichen Aufschwemmung von Diphtheriebacillen, sowie von Sarcina aurantiaca die Abtödtung durch die beiden Argentumsalze (1 : 4000) bereits nach 2 Minuten erfolgt. In beiden Fällen wuchsen die Controlculturen sehr reichlich.

Es wurde ferner die Desinfectionskraft des Aethylendiaminsilberphosphats mit Bezug auf den milchweissen Diplococcus urethrae geprüft, welcher aus einer normalen männlichen Harnröhre gezüchtet worden war.

Aufschwemmung von Diplococcus urethrae in sterilem Wasser.

Ueberimpfung nach:	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.
Argentum nitricum $^1/_{4000}$	s. reichl.	desgl.	desgl.	zahlreiche einz. Col.	desgl.
Aethylendiamin-Silberphosphat $^1/_{4000}$	zahlreiche einz. Col.	desgl.	0[1]	0	0

Ueberimpfung nach:	45 Min.	1 Std.	$1^1/_4$ Std.	$1^1/_2$ Std.
Argentum nitricum $^1/_{4000}$	zahlreiche einz. Col.	spärliche Colonieen	0	0
Aethylendiamin-Silberphosphat $^1/_{4000}$	0	0	0	0

Bei Verwendung von menschlichem Blutserum zur Aufschwemmung erfolgte auch hier die Abtödtung erheblich später. Auffallend war, dass in mehreren Fällen die Reagensgläschen Anfangs steril blieben, und dass erst nach 3 Tagen Wachsthum bemerkbar wurde.

Aufschwemmung von Diplococcus urethrae in menschlichem Blutserum.

Ueberimpfung nach:	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.
Argentum nitricum $^1/_{4000}$	s. reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.
Aethylendiamin-Silberphosphat $^1/_{4000}$	s. reichl.	reichlich	zahlreiche einz. Col.	desgl.	vereinzelte Colonieen
Sublimat $^1/_{4000}$	s. reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.

[1] Nach 3 Tagen fand noch Entwickelung einzelner Colonieen statt.

(Fortsetzung.)

Ueberimpfung nach:	1 Std.	$1^1/_4$ Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.	3 Std.
Argentum nitr. $^1/_{4000}$	reichlich	desgl.	desgl.	zahlreiche einz. Col.	desgl.	desgl.
Aethylendiamin-Silberphosphat $^1/_{4000}$	spärliche Colonieen	0[1]	0[1]	0	0	0
Sublimat $^1/_{4000}$	zahlreiche einz. Col.	spärliche einz. Col.	0[1]	0[1]	0	0

Bei der Desinfectionsprüfung der Silberlösungen gegenüber Typhusbacillen wurde der Versuch nicht nur bei Zimmertemperatur, sondern auch bei 37·5° C. vorgenommen. — Bekanntlich hat Henle darauf hingewiesen, dass die Leistungsfähigkeit von Desinficientien (z. B. Sublimat, Creolin und Carbolsäure) durch Temperaturunterschiede erheblich beeinflusst wird. Seine Angaben sind ebenso für zahlreiche andere keimtödtende Flüssigkeiten bestätigt worden. Dass auch das Argentum nitricum bei höherer Temperatur energischere Wirkung entfaltet, ist aus den beiden folgenden Tabellen ersichtlich. Die beiden Versuche wurden unter sonst vollständig gleichen Bedingungen mit derselben Bacillenaufschwemmung angestellt, nur dass im ersten Falle die Desinfectionsprüfung bei 20° C., im zweiten bei 37·5° C. geschah.

Aufschwemmung von (2 Tage alten) Typhusculturen in Wasser
(Desinfectionsprüfung bei 20° C.)

Ueberimpfung nach:	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.	1 Std.	$1^1/_4$–3 St.
Argentum nitr. $^1/_{4000}$	sehr reichl.	desgl.	reichl.	desgl.	zahlreiche einz. Col.	0	0	0
Aethylendiamin-Silberphosphat $^1/_{4000}$	0	0	0	0	0	0	0	0

Gleicher Versuch bei 37·5° C.

Argentum nitr. $^1/_{4000}$	reichl.	desgl.	zahlr. Colon.	0	0	0	0	0
Aethylendiamin Silberphosphat $^1/_{4000}$	0	0	0	0	0	0	0	0

Die Arg. nitr.-Lösung tödtete also die Typhuskeime bei 37·5° C. etwa um 25 Minuten früher ab, als bei einer Temperatur von 20° C.

Desinfectionsprüfung gegenüber Micrococcus tetragenus.

Eine Aufschwemmung von Micrococcus tetragenus in sterilem Wasser wurde durch die alkalische Silberlösung ebenso wie durch Arg. nitr. in

[1] Nach 3 Tagen fand noch Entwickelung einzelner Colonieen statt.

einer Verdünnung von 1:4000 bereits nach 2 Minuten getödtet, so dass bei diesem Versuch sämmtliche Gläschen steril blieben; die Controlculturen wuchsen sehr reichlich. Bei einer Einwirkung der beiden Desinfectionsflüssigkeiten im Verhältnis von 1:10000 wuchsen nach 2 Minuten spärliche Culturen; nach 5 Minuten war kein Wachsthum mehr zu beobachten.

Gleichzeitig wurde auch die Prüfung der Virulenz der Mikroorganismen vorgenommen und zwar in der Weise, dass aus den mit dem Desinficiens versetzten Aufschwemmungen nach verschiedener Expositionsdauer 3 Platinösen weissen Mäusen in eine Hauttasche oberhalb der Schwanzwurzel eingeimpft wurden. Der Controlversuch wurde so angestellt, dass aus der mit gleichen Theilen Wassers versetzten Tetragenusaufschwemmung nach Beendigung des Desinfectionsversuches eine weisse Maus 3 Platinösen subcutan erhielt; das Thier starb am sechsten Tage. Milz sehr stark geschwollen mit weisslichen Herden; im Strichpräparat zahlreiche Tetragenusmikrokokken; aus der Milz angelegte Culturen zeigen charakteristisches Wachsthum. Aus den mit Aethylendiaminsilberphosphat und Arg. nitr. im Verhältniss von 1:4000 vermischten Aufschwemmungen werden nach 5, 10 und 15 Minuten 3 Oesen in gleicher Weise wie oben auf weisse Mäuse übertragen. Sämmtliche Thiere blieben gesund. Es hatten demnach die Mikroorganismen bereits nach 5 Minuten ihre Virulenz verloren.

Desinfectionsprüfung gegenüber Milzbrand-Bacillen und Sporen.

Um eine Aufschwemmung von Milzbrandbacillen zu gewinnen, wurde nach Geppert's Vorgange folgendermassen verfahren. Lungen, Leber und Milz einer an Milzbrand gestorbenen weissen Maus werden mit steriler Scheere in kleine Stücke geschnitten, in sterilem Wasser aufgeschwemmt und durch ein Glaswollenfilter gegossen. Das Filtrat war eine schwach getrübte, röthliche Flüssigkeit, welche wesentlich vereinzelte, rothe Blutkörperchen, spärliche Leukocyten und äusserst zahlreiche Milzbrandbacillen enthielt. In Reagensgläschen mit je 3 ccm dieser Aufschwemmung wurden gleiche Mengen Arg. nitr. 1:2000, Aethylendiaminsilberphosphat 1:2000 und steriles Wasser gebracht. Während nun die mit Silberphosphat versetzte, trübe Aufschwemmung klar und durchsichtig wurde, entstand beim Zusatz von Arg. nitr. ein wolkiger Niederschlag, der sich nach kurzer Zeit zu Boden senkte und etwa $^1/_{10}$ des Flüssigkeitsvolumens einnahm.[1]

[1] Auch beim Zusatz einer 2procentigen alkalischen Silberlösung wurde die Aufschwemmung klar, während die gleiche Menge einer 2procentigen Höllensteinlösung einen dicken Niederschlag verursachte.

Das Ergebniss des Desinfectionsversuches war, dass bereits die nach 2 Minuten übertragenen Keime sich nicht entwickelten, während die Controlgläschen reichliche Reinculturen von Milzbrand aufwiesen.

Zu den Versuchen mit Milzbrandsporen wurden Aufschwemmungen von Agarculturen verwandt, welche noch 5 Tage nach Beginn der ersten Sporenbildung bei 37·5° C. aufbewahrt wurden, da man nach Behring's Angabe gerade auf diese Weise sehr zahlreiche Sporen von grosser und gleicher Widerstandsfähigkeit erhält. Bekanntlich weisen die Milzbrandsporen von verschiedener Herkunft sehr erhebliche Differenzen ihrer Resistenzfähigkeit auf; v. Esmarch hat in seiner bereits erwähnten Schrift „Die Milzbrandsporen als Testobject bei Prüfung von Desinficientien" nachgewiesen, dass die Unterschiede der Widerstandsfähigkeit verschiedener Milzbrandculturen ungemein grosse sind, dass eine Anzahl Sporen in 5 procentiger Carbolsäure schon am vierten Tage vollkommen getödtet war, während andere noch nach einem Monat und länger wachsthumsfähig blieben. Die auf die oben angegebene Weise gewonnenen, zu unseren Versuchen verwandten Milzbrandsporen waren, wie mikroskopisch constatirt wurde, ungemein reichlich und von sehr grosser Widerstandsfähigkeit, da sie in einer Aufschwemmung von verdünntem Blutserum durch 5 Procent Carbollösung in 7 Wochen keineswegs vernichtet und in ihrer Entwickelungsfähigkeit nur ganz unmerklich beeinflusst waren.

Die mit diesen Sporen angestellten Versuche ergaben nun ganz im Gegensatz zu den bisher erhaltenen Resultaten, dass die Desinfectionskraft des Aethylendiaminsilberphosphats derjenigen einer gleichprocentigen Argentum nitricum-Lösung nachstand. Es wird nun allerdings gewöhnlich das Verhalten eines Desinfectionsmittels gegenüber den resistenten Milzbrandsporen als Maassstab der Leistungsfähigkeit betrachtet, thatsächlich aber kommt bei der praktischen Verwendung des hier geprüften Silberphosphats die Vernichtung von Sporen gar nicht in Betracht.

Die in der beschriebenen Weise hergestellte Aufschwemmung der Milzbrandsporen war eine leicht getrübte Flüssigkeit, in welcher beim Zusatz der gleichen Menge 0·05 Procent Arg. nitr. sich ein feinflockiger Niederschlag bildete, während beim Versetzen mit dem Aethylendiaminsilbersalz die Trübung sogar geringer wurde. Der Desinfectionsversuch, welcher nach der gewöhnlichen Art vorgenommen wurde, wurde 3 Stunden lang fortgesetzt; es war selbst nach dieser Zeit überall noch reichliches Wachsthum zu constatiren. Bei Einwirkung einer $^1/_4$ procentigen Silberlösung ergab sich folgendes Resultat:

Aufschwemmung von Milzbrandbacillen mit reichlicher Sporenbildung in Wasser.

Uebertragung nach:	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.
Argentum nitricum 1/4 %	reichlich	spärlich	desgl.	desgl.	0
Aethylendiamin-Silberphosphat 1/4 %	reichlich	desgl.	spärlich	desgl.	desgl.

Uebertragung nach:	1 Std.	1 1/4 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.
Argentum nitricum 1/4 %	0	0	0	0
Aethylendiamin-Silberphosphat 1/4 %	vereinzelte Colonieen	0	0	0

Aufschwemmung von Milzbrandbacillen mit reichlicher Sporenbildung in Nährbouillon.

Uebertragung nach:	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.
Argentum nitricum 1/4 %	reichlich	desgl.	desgl.	spärlich	desgl.
Aethylendiamin-Silberphosphat 1/4 %	reichlich	desgl.	desgl.	desgl.	spärlich

Uebertragung nach:	1 Std.	1 1/4 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.
Argentum nitricum 1/4 %	vereinzelte Colonieen	0	0	0
Aethylendiamin-Silberphosphat 1/4 %	desgl.	sehr spärl. einz. Col.	0	0

Ein gleicher Versuch mit einer 1 procentigen Arg. nitr.- und Aethylendiaminsilberlösung zeigte, dass die Sporen in wässriger Aufschwemmung von ersterer Lösung bereits in 5 Minuten, von letzterer in 15 Minuten vernichtet wurden. Es war demnach in allen drei Versuchen die Abtödtung der Sporen durch Arg. nitr. einige Minuten früher eingetreten.

Ebenso wie bei den Versuchen mit Micrococcus tetragenus wurde auch hier das Thierexperiment zur Prüfung der Virulenz der Milzbrandsporen nach verschieden langer Einwirkung des Desinficiens verwandt.

Die Versuchsanordnung entsprach der oben geschilderten. Die Milzbrandsporenaufschwemmung wurde in gleicher Weise wie beim vorigen Versuch hergestellt. Zur Controle wurden aus der mit gleichen Theilen sterilen Wassers vermischten Aufschwemmung drei Platinösen in eine Hauttasche zweier weissen Mäuse hineingebracht, desgleichen drei Oesen auf Agar und Bouillon

übertragen. Die Controlthiere starben nach 21 bezw. 23 Stunden; in den untersuchten Organen fanden sich äusserst reichlich Milzbrandbacillen. Der Sectionsbefund war charakteristisch. Die entsprechenden Controlculturen waren sämmtlich gewachsen. Zwei Reagensgläschen mit je 3 ccm der Aufschwemmung wurden nun mit der gleichen Menge $^1/_2$ procentiger Arg. nitr.- bezw. Silberphosphatlösung versetzt, wobei das bereits erwähnte verschiedene Verhalten der Flüssigkeit wieder sehr deutlich war. Aus den beiden Aufschwemmungen wurden nun im Zwischenraum von 10 Minuten drei Platinösen auf Agar und Bouillon übertragen und nach 70, 90 und 120 Minuten je eine weisse Maus geimpft. Die Resultate, welche mittels des Culturverfahrens gewonnen wurden, entsprachen den in der Tabelle verzeichneten; die dem Arg. nitr. ausgesetzten Sporen waren nicht mehr entwickelungsfähig nach 50 Minuten, die dem Silberphosphat exponirten nach 70 Minuten.

Das Thierexperiment dagegen gab eine Bestätigung der von Geppert constatirten Thatsache, dass die Thiere noch an Milzbrand sterben zu einer Zeit, wo die entsprechende Cultur nicht mehr angeht. Während die nach 50 bezw. 70 Minuten übertragenen Sporen — wenigstens bei der von mir angewandten Prüfungsmethode — sich als abgetödtet erwiesen, waren dieselben in beiden Fällen nach 90 Minuten noch infectiös.

Die Resultate waren folgende:

Impfung mit drei Oesen der Aufschwemmung, die 70 Minuten der $^1/_4$ procentigen Argent. nitric.-Lösung exponirt war. Die Maus stirbt nach etwa sechs Tagen. Typischer Sectionsbefund: in der Lunge, Milz, im Herzblut viele Milzbrandbacillen.

Impfung mit drei Oesen der Aufschwemmung, die 70 Minuten der $^1/_4$ procentigen Aethylendiaminsilberphosphatlösung exponirt war. Die Maus stirbt schon nach 50 Stunden an Milzbrand. Charakteristischer Sectionsbefund. In den Organen und im Blut zahlreiche Bacillen.

Impfung aus der Aufschwemmung mit Arg. nitr. ($^1/_4$ Procent) nach 90 Minuten. Die Maus stirbt nach etwa fünf Tagen an Milzbrand (Bacillen im Blut u. s. w.).

Impfung aus der Aufschwemmung mit Aethylendiaminsilberphosphat ($^1/_4$ Procent) nach 90 Minuten. Das Versuchsthier geht nach 46 Stunden an Milzbrand zu Grunde.

Die aus den beiden Milzbrandemulsionen nach 120 Minuten geimpften Mäuse blieben beide gesund.

Die Thatsache, dass die Versuchsthiere, welche aus der mit Arg. nitr. versetzten Milzbrandaufschwemmung geimpft wurden, viel später starben als diejenigen Thiere, welche aus der mit Silberphosphat gemischten Sporenemulsion inficirt wurden, erklärt sich wohl dadurch, dass die Arg. nitr.-Lösung in der gleichen Zeit mehr Keime getödtet hatte, als das Aethylendiaminpräparat. Es ist demnach im ersteren Falle eine geringere Menge von Sporen auf das Thier übertragen worden, weshalb dasselbe der Milzbrandinfection langsamer erlag.

Ich komme nun zur Prüfung der Desinfectionskraft des neuen Mittels gegenüber dem Micrococcus gonorrhoeae Neisser, eine Frage, deren Entscheidung um so wichtiger ist, als das Aethylendiaminsilberphosphat seine praktische Verwendung besonders als Antigonorrhoicum finden soll.

Desinfectionsversuche sind meines Wissens mit Gonokokken noch nicht gemacht worden. Bumm (12) hat zwar dem als Culturboden dienenden menschlichen Serum vorher Lösungen der gebräuchlichsten Antiseptica zugesetzt und gefunden, dass schon minimale Verdünnungen das Wachsthum der Gonokokken vollständig hemmten; er hat also hierbei nicht die Desinfectionskraft, sondern vielmehr die Entwickelungshemmung der betreffenden Mittel gegenüber den Gonokokken geprüft. Die Versuche, welche Kreis (13) über den Einfluss der Antiseptica auf die aus gonorrhoischem Eiter gezüchteten Kokken anstellte, sind nicht als massgebend zu erachten, da die Echtheit der von demselben verwandten Culturen später bestritten wurde. Auch an der Gonokokkennatur der von Latteux (14) zu seinen Ichthyolversuchen benutzten Mikroorganismen darf man wohl berechtigten Zweifel hegen, da dieselben auf Glycerinagar gezüchtet wurden, was ja bei echten Gonokokken nicht möglich ist.

Die von mir zur Desinfectionsprüfung verwandten Gonokokken wurden nach der von Wertheim (15) angegebenen Methode aus einer männlichen, seit fünf Tagen an Gonorrhoe erkrankten Harnröhre gewonnen. Die auf Serumagar reichlich gewachsenen Reinculturen stellten thautropfenähnliche, fast farblose Colonieen dar und confluirten nach zwei bis drei Tagen zu einem durchsichtigen Rasen mit leicht welliger Begrenzung. Auf Agar übertragen zeigten sie niemals Entwickelung. Eine Probe dieser Culturen auf dem Objectträger verstrichen und mit Methylenblau gefärbt liess deutliche Diplokokken von etwas verschiedener Grösse erkennen; nach der Gram'schen Methode wurden sie entfärbt. Die genannten Eigenschaften waren nach der von Steinschneider in seiner Arbeit über die Culturen der Gonokokken (16) ausgesprochenen Ansicht ausreichend um die Culturen als Reinculturen von Gonokokken zu charakterisiren. Ich habe anfänglich versucht die Desinfectionsprüfung in der oben beschriebenen Weise mit einer Aufschwemmung in sterilem Wasser vorzunehmen, habe indessen sehr bald hiervon Abstand genommen; es wuchsen nämlich die aus der wässrigen Aufschwemmung überimpften Controlculturen sehr spärlich, nach einiger Zeit (etwa nach fünf Stunden) gar nicht mehr, indem offenbar die sehr empfindlichen Mikroorganismen schon durch den Aufenthalt in sterilem Wasser (von etwa 37·5° C.) erheblich geschädigt wurden. Es stellte sich bei diesen Versuchen heraus, dass die Gonokokken selbst durch sehr verdünnte Desinfectionslösungen auch nach kürzester

Einwirkung vollständig entwickelungsunfähig geworden waren. Es war also nothwendig, bei der so hochgradigen Empfindlichkeit dieser Mikroorganismen besondere Vorsichtsmassregeln anzuwenden, um vergleichende Desinfectionsversuche mit denselben vornehmen zu können. Mehrere Versuche führten nun dazu die Aufschwemmung der Gonokokken in verdünntem menschlichen Blutserum herzustellen. Ein Theil des Serums, welches vorher $^1/_2$ Stunde lang auf 60° erhitzt worden war, wird mit zwei Theilen sterilen Wassers gemischt, und in die auf 35 bis 37° C. erwärmte Flüssigkeit werden zwei Tage alte, auf Serumagar gezüchtete Gonokokken übertragen, so dass zu etwa 2 ccm der Aufschwemmung die Culturen eines Serumagarröhrchens verwandt wurden. Die Suspension wurde so lange geschüttelt, bis die mikroskopische Untersuchung eine genügende Vertheilung der Diplokokken erkennen liess; filtrirt wurde nicht. Aus dieser Aufschwemmung mit gleichen Theilen Wasser wuchsen die Controlculturen sehr reichlich, selbst wenn die Ueberimpfung nach vielen Stunden stattfand.

Im Uebrigen wurde in der gewöhnlichen Weise verfahren; es wurde das Desinficiens in der gewünschten Verdünnung zugesetzt, und nach verschiedenen Zeiträumen die Uebertragung von 3 Platinösen auf Serumagar vorgenommen. In dieser Weise werden nicht nur die beiden Silberlösungen, sondern auch mehrere der als Antigonorrhoica verwandten Flüssigkeiten in der üblichen Verdünnung untersucht.

Die Prüfung der in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Desinfectionsmittel konnte nicht an einem einzigen Tage und somit auch nicht an ein und derselben Gonokokkenaufschwemmung vorgenommen werden; indessen wurde dieselbe jedesmal möglichst gleich hergestellt.

Sehr verschieden war die Veränderung, welche der Zusatz des einzelnen Desinfectionsmittels in dem gonokokkenhaltigen Serum hervorrief; die Silberlösungen in einer Concentration 1 : 2000 verursachten nur eine leichte Trübung, das Ammonium sulfo-ichthyolicum machte nur eine Braunfärbung, ohne einen Niederschlag zu bilden; dagegen entstand beim Zusatz der schwachen Rotter'schen Lösung ein starker Niederschlag, der etwa $^1/_3$ des Flüssigkeitsvolumens einnahm; 2 procentiges Alumnol verursachte eine noch bedeutendere Fällung von weissen, flockigen Massen, die sich nach kurzer Zeit absetzten und fast $^3/_4$ Theile des Inhaltes betrugen. Beim Versetzen mit 1 procentiger Zinklösung entstand ein so massiger Niederschlag, dass beim Ueberimpfen aus diesem Gemisch sehr erhebliche Mengen der ausgefällten Substanzen übertragen wurden, welche das Wachsthum der Gonokokken auf dem neuen Nährboden vollständig verhinderten. Die soeben geschilderten Verhältnisse scheinen mir deshalb ein besonderes Interesse zu haben, weil es auch bei der praktischen Ver-

wendung der einzelnen Medicamente als Antigonorrhoica von grosser Wichtigkeit ist, in welchem Maasse dieselben mit eiweiss- und kochsalzhaltigen Flüssigkeiten unlösliche Verbindungen bilden.

Das Ergebniss der Desinfectionsversuche war folgendes:

Aufschwemmung von Gonokokken in verdünntem menschlichen Blutserum von 37° C.

Expositionsdauer:	2 Min.	5 Min.	7½ Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.	25 Min.
Argentum nitr. $^1/_{4000}$	s. reichl.	reichl.	spärl.	0	0	0	
Aethylendiamin-Silberphosphat $^1/_{4000}$	zahlr. einz.Col.	s. spärl.	0	0	0	0	
Sublimat $^1/_{10000}$	reichl.	desgl.	spärl.	desgl.	0	0	0
Ammonium sulfo-ichthyol. 1 %	s. reichl.	desgl.	desgl.	reichl.	desgl.	desgl.	spärl.
Ammonium sulfo-ichthyol. 2 %	reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	0	0	0
Alumnol 1 %	reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	zahlr. einz.Col.	desgl.	s. spärl. einz.Col.
Rotter'sche Lösung (1 Pastille auf $^1/_4$ Lit.)	s. reichl.	desgl.	desgl.	reichl.	desgl.	desgl.	desgl.

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, ist die abtödtende Kraft der Silberlösungen (insbesondere der alkalischen) gegenüber Gonokokken die grösste, wie dies auch die mit denselben erzielten therapeutischen Resultate erwarten liessen. Das Desinfectionsexperiment ist eine Bestätigung der klinisch feststehenden Thatsache, dass bei der Anwendung der Argentumlösungen die Gonokokken am schnellsten aus dem Harnröhrensecret schwinden.

Ich bemerke, dass ich gegenwärtig noch damit beschäftigt bin, die Desinfectionsversuche mit Gonokokken weiter fortzusetzen und die Einwirkung der zahlreichen in der Praxis verwandten Antigonorrhoica nicht nur bei verschieden langer Einwirkung, sondern auch bei Aenderung der Concentration zu prüfen. Die hierbei gewonnenen Resultate sollen an anderer Stelle mitgetheilt werden.

Die bisher aufgezählten Versuchsergebnisse lehren nun, dass das Aethylendiaminsilberphosphat eine ausserordentlich hohe keimtödtende Kraft gegenüber den verschiedensten Mikroorganismen besitzt, und dass es insbesondere dem unzweifelhaft sehr wirksamen Arg. nitric. noch um ein bedeutendes überlegen ist.[1]

[1] Mit einer einzigen Ausnahme, welche indessen aus dem bereits erwähnten Grunde nicht sonderlich in die Wagschale fällt.

Es wäre nun noch die Frage zu entscheiden, wie die höhere Desinfectionskraft des zusammengesetzten Präparates gegenüber der Höllensteinlösung zu erklären ist.

Es könnte sich hierbei um eine Summirung der Wirkung des Silbersalzes und des Aethylendiamins handeln. Das letztere hat nun thatsächlich, wie spätere Versuche darthun werden, bakterienfeindliche Eigenschaften; indessen sind dieselben so gering, dass diese Erklärung durchaus nicht ausreicht.

Grösseres Gewicht ist dagegen dem Umstande beizumessen, dass das neue Argentumpräparat von alkalischer Reaction ist, und dass hierbei vielfachen Untersuchungen zu Folge die antibakterielle Kraft des Silbers zu höherer Entfaltung gelangt. Besonders aber ist wohl Folgendes zu berücksichtigen. Die antiparasitäre Wirkung eines Desinficiens kommt zu Stande durch eine chemische Verbindung desselben mit dem Zellleib der Mikroorganismen. Da nun, wie oben bewiesen wurde, das Aethylendiamin die Fähigkeit besitzt, dem Silbersalz den Weg in's organische Gewebe zu bahnen, so wird es dasselbe auch befähigen, leichter und energischer in chemische Action mit der organischen Substanz der Bakterien zu treten und seine Giftwirkung auf das Protoplasma derselben besser zu entfalten. So würde sich dann ungezwungen die erhöhte bakterientödtende Kraft des neuen Mittels gegenüber dem einfachen Silbersalze erklären.

Wie sich dies nun auch immer verhalten mag, jedenfalls fordern die grosse Desinfectionskraft und die so erhebliche Tiefenwirkung des Aethylendiaminsilberphosphats auf das Mittel auch praktisch zu prüfen und seine experimentell bewiesenen Vorzüge in der Therapie besonders bei der Behandlung der Gonorrhoe zu verwerthen.

Prüfung der Desinfectionskraft des Aethylendiaminkresols.

Die erhebliche Verstärkung der Desinfectionskraft und die Vermehrung der Tiefenwirkung, welche durch den Zusatz des Aethylendiamins zur Argentumverbindung erzielt wurden, legten den Gedanken nahe, auch bei anderen Desinfectionsmitteln durch Vereinigung mit der organischen Base die Leistungsfähigkeit zu erhöhen. So stellte die chemische Fabrik auf Actien (vorm. E. Schering) unter anderem das Aethylendiaminkresol dar. Es wurde gerade das Kresol gewählt, weil zahlreiche neuere Arbeiten die sehr grossen Vorzüge dieses Mittels allen anderen Verbindungen der aromatischen Reihe gegenüber hervorhoben. So stellte C. Fränkel fest, dass es die Kresole sind, welche der rohen Carbolsäure die so bedeutende, der reinen Carbolsäure überlegene Desinfectionskraft ver-

leihen; auch ist die relative Giftigkeit des Kresols nach Hüppe's Untersuchungen (17) nur den vierten Theil so gross wie bei den Phenolen. Das zur Herstellung des Aethylendiaminpräparates verwandte Kresol ist ein Gemisch von Para-Meta- und Ortho-Kresol, welches sich als die geeignetste und wirksamste Combination erwiesen hatte.

Das Aethylendiaminkresol ist eine farblose, wasserklare Flüssigkeit von phenolähnlichem Geruche; nach längerem Stehen an der Luft nimmt sie eine hellgelbe Farbe an, behält indessen — wie besonders nachgewiesen wurde — ihre sonstigen speciell desinficirenden Eigenschaften bei.

Die zu den Versuchen verwandte Lösung enthält ebenso viel Aethylendiamin als Kresol; die Reaction derselben ist alkalisch entsprechend dem Gehalte an Aethylendiamin.[1] Die Löslichkeit des Kresols wird durch Zusatz der organischen Base bedeutend erhöht; nach einer Mittheilung der chemischen Fabrik mischen sich Kresol und Äthylendiamin im Verhältniss von 1 : 1·8 mit Wasser in allen Verhältnissen. Ein anderer Vortheil der neuen Lösung besteht darin, dass sie mit eiweisshaltigen Flüssigkeiten und Körpern weniger Gerinnung giebt, als eine entsprechende Lösung ohne den Zusatz des Aethylendiamins.

Was die Giftigkeit des zu prüfenden Präparates anbetrifft, so ist bereits erwähnt worden, dass die Kresolverbindungen überhaupt verhältnissmässig wenig giftig sind; es war demnach nicht anzunehmen, dass dies bei dem Aethylendiaminkresol der Fall sein würde, da ja die Giftwirkung des Aethylendiamins selbst nach den obigen Versuchen eine sehr geringe war. Zur experimentellen Prüfung wurden Kaninchen Aethylendiaminkresollösungen injicirt; es wurde von 1 ccm einer 2 procentigen bis zu 10 ccm einer 4 procentigen Lösung gestiegen; abgesehen von einem leichten Infiltrat im letzten Falle blieben die Versuchsthiere völlig gesund. Die Fresslust war unverändert, das Körpergewicht blieb auf derselben Höhe; auch die Blutuntersuchungen liessen keine Veränderung der Blutkörperchen oder des Hämoglobingehaltes constatiren.

Ebenso zeigten sich bei der praktischen Verwendung des Mittels niemals unangenehme Nebenerscheinungen. So wurden z. B. beide Arme eines an hochgradiger Psoriasis leidenden Patienten vier Tage lang mit 2 procentigem Aethylendiamin feucht verbunden. Obgleich bekanntlich die Psoriasishaut ein sehr bedeutendes Resorptionsvermögen besitzt, traten dennoch keinerlei Intoxicationserscheinungen auf.

In ähnlicher Weise wie beim Aethylendiaminsilberphosphat liess sich auch beim Aethylendiaminkresol constatiren, dass dasselbe in erstarrte Gelatine leichter eindrang als eine gewöhnliche Kresollösung. Da jedoch

[1] 100 ccm 10 proc. Aethylendiaminlösung entsprechen 333 ccm Normalnatronlauge.

das Vordringen dieser Präparate nicht wie bei den Silberverbindungen durch Lichteinwirkung darstellbar war, wurden die betreffenden Lösungen gefärbt; so zeigte sich, dass $^1/_2$ und 1 procentiges Aethylendiaminkresol viel tiefer in der gleichen Zeit in die Gelatine drangen, als die entsprechenden Kresolpräparate; durch die mit Aethylendiamin vermischten Lösungen war übrigens die Gelatine nach zwei Tagen vollständig aufgelöst.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass Metallinstrumente von dem neuen Präparat nicht angegriffen werden, selbst wenn dieselben 24 Stunden in einer 1 procentigen Lösung verbleiben; die Farbe mehrerer bunter Stoffe wurde selbst nach mehrtägigem Verweilen in einer 1 procentigen Lösung nicht verändert, ebenso wenig der Stoff selbst geschädigt. Beim Gebrauch für die Desinfection der Hände hat das Aethylendiaminkresol den Vortheil, dieselben nicht schlüpfrig zu machen wie die seifenhaltigen Präparate; das sonstige Verhalten namentlich mit Bezug auf Erzeugung von Parästhesieen der Fingerspitzen ist ähnlich wie bei der Carbollösung. Endlich ist hervorzuheben, dass die Reiz- und Aetzwirkung selbst in höheren Concentrationen und die Hervorrufung von Eiweissgerinnung viel unbedeutender ist, als bei antiseptisch gleichwerthigen Präparaten aus der aromatischen Reihe.

Die Technik der Desinfectionsversuche war genau die gleiche wie die bei der Prüfung des Silberphosphats, so dass es sich erübrigt, die Versuchsanordnung hier nochmals anzugeben. Gleichzeitig mit dem Aethylendiaminkresol wurde auch eine entsprechende Lösung von Kresol untersucht, einestheils um zu constatiren, wie sehr die Leistungsfähigkeit des Mittels durch Zusatz der organischen Verbindung erhöht wurde, anderntheils um einen Vergleichswerth mit einem bekannten und bereits bewährten Antisepticum zu erhalten. In einzelnen Fällen wurde aus letzterem Grunde auch noch Carbolsäure und Solveol in entsprechender Concentration geprüft; endlich wurde fast stets auch das Aethylendiamin allein auf seine antibakterielle Kraft untersucht, wobei sich die letztere als so unbedeutend erwies, dass die sehr erhöhte Leistungsfähigkeit des Aethylendiaminkresols gegenüber dem Kresol durch eine einfache Summirung der Desinfectionskraft der beiden Verbindungen nicht erklärt werden könnte. Es dürfte wohl auch hier der für die Wirkungsweise der combinirten Silberlösung oben auseinandergesetzte Erklärungsversuch eine gewisse Berechtigung haben. Vor der Mittheilung der Desinfectionsexperimente sollen noch ganz kurz die Versuche erwähnt werden, welche sich mit der entwickelungshemmenden Eigenschaft der in Frage stehenden Körper beschäftigen. Auf Agar, welches Aethylendiaminkresol im Verhältniss 1 : 1000 enthielt, zeigten sämmtliche überimpften Mikroorganismen deutliche Wachsthumsstörung, dagegen blieb in keinem Falle

die Entwickelung vollständig aus. Sehr erheblich gegenüber den Controlculturen war der Unterschied bei Bacillus prodigiosus, Micrococcus tetragenus, Diploc. urethrae, Staphyloc. pyog. aureus und Choleraspirillen, weniger ausgesprochen bei Milzbrandbacillen mit Sporen und Bac. pyocyaneus. Wurde dem Nährboden das Antisepticum im Verhältniss von $^1/_4$ Procent beigemischt, so blieben sämmtliche Mikroorganismen entwickelungsunfähig mit Ausnahme der sporenhaltigen Milzbrandculturen; von drei hiermit geimpften Reagensgläschen zeigten zwei derselben je eine Colonie.

Die Prüfung der entwickelungshemmenden Kraft des Aethylendiamins allein in gleicher Weise vorgenommen, ergab fast genau dieselben Resultate. Bei einem Zusatz von 0·1 Procent deutliche Wachsthumsbehinderung, bei einem Gehalt von $^1/_4$ Procent Aethylendiamin vollständige Entwickelungshemmung mit Ausnahme von ganz spärlichem Wachsthum der Milzbrandbacillen und des Diplococcus urethrae in einem Agarröhrchen.

Die Desinfectionsprüfung der genannten Präparate wurde im Allgemeinen bei einem Procentgehalt von $^1/_4$ vorgenommen, weil nach mehreren Vorversuchen gerade bei dieser Concentration gut vergleichbare Resultate gewonnen wurden.

Aufschwemmung von Bacillus prodigiosus in sterilem Wasser.

Ueberimpfung nach:	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.
$^1/_4$ procentiges Kresol	sehr reichlich	desgl.	reichlich	zahlreiche einz. Col.	desgl.
$^1/_4$ proc. Aethylendiamin-Kresol	reichlich	zahlreiche einz. Col.	1 Col. auf 1 Gläschen	0	0
$^1/_4$ proc. Aethylendiamin	s. reichl.	desgl.	desgl.	reichlich	desgl.

Ueberimpfung nach:	1 Std.	$1^1/_4$ Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.	24 Std.
$^1/_4$ procentiges Kresol	z. einz. Col.	spärl. Col.	desgl.	0	0	0
$^1/_4$ proc. Aeth.-diam.-Kresol	0	0	0	0	0	0
$^1/_4$ proc. Aethylendiamin	reichlich	vereinz. C.	desgl.	desgl.	spärl. C.	0

Dieselbe Aufschwemmung.

Ueberimpfung nach:	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.
$^1/_2$ procentiges Kresol	reichlich	desgl.	desgl.	z. einz. Col.	desgl.
$^1/_2$ proc. Aeth.-diamin-Kresol	0	0	0	0	0
$^1/_2$ proc. Aethylendiamin	s. reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.

(Fortsetzung.)

Ueberimpfung nach:	45 Min.	1 Std.	$1\frac{1}{4}$—2 Std.	3 Std.	12 Std.
$\frac{1}{2}$ procentiges Kresol	spärliche einz. Col.	0	0	0	0
$\frac{1}{2}$ proc. Aeth.-diam.-Kresol	0	0	0	0	0
$\frac{1}{2}$ proc. Aethylendiamin	reichlich	desgl.	spärlich	desgl.	0

Aufschwemmung von Bacillus pyocyaneus in menschlichem Blutserum.

Ueberimpfung nach:	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.
$\frac{1}{4}$ procentiges Kresol	reichlich	desgl.	zahlreiche einz. Col.	desgl.	spärl. Col.
$\frac{1}{4}$ proc. Aeth.-diamin-Kresol	reichlich	einz. Col.	0	0	0
$\frac{1}{4}$ proc. Aethylendiamin	s. reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.

Ueberimpfung nach:	45 Min.	1 Std.	1—4 Std.	5 Std.	10 Std.
$\frac{1}{4}$ procentiges Kresol	0	0	0	0	0
$\frac{1}{4}$ proc. Aeth.-diamin-Kresol	0	0	0	0	0
$\frac{1}{4}$ proc. Aethylendiamin	s. reichl.	desgl.	desgl.	einz. Col.	spärl. Col.

Dieselbe Aufschwemmung.

Ueberimpfung nach:	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.	1—5 Std.
$\frac{1}{2}$ procentiges Kresol	zahlr. einz. Col.	desgl.	spärl. Col.	desgl.	0	0	0
$\frac{1}{2}$ proc. Aethylendiam.-Kresol	0	0	0	0	0	0	0
$\frac{1}{2}$ proc. Carbolsäure	s. reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	reichl.	allmählich bis vereinz. Colonieen abnehmend

Bei den letzten beiden Versuchen zeigte sich, um wie viel die Aethylendiaminkresollösung an Desinfectionskraft dem Kresol insbesondere aber der Carbolsäure bei gleicher Concentration überlegen ist; während z. B. von einer $\frac{1}{4}$ procentigen Aethylendiaminkresollösung die Pyocyaneusbacillen im Blutserum bereits nach 10 Minuten abgetödtet waren, war dies durch eine gleichprocentige Carbollösung noch nicht nach 10 Stunden vollständig erreicht. Es war gleichzeitig auch ein Versuch mit $\frac{1}{4}$ bezw. $\frac{1}{2}$ procentiger Solveollösung angestellt worden, wobei sich ergab, dass im ersteren Falle noch nach 10, im zweiten noch nach 5 Stunden reichliches Wachsthum erfolgte; diese Versuchsreihe wurde

jedoch nicht in die Tabellen aufgenommen, da die gleichprocentige Solveollösung einen geringeren Kresolgehalt als die anderen Kresolpräparate haben und sich somit zum directen Vergleich nicht eignen; indessen geht auch aus dem mitgetheilten Versuchsergebniss hervor (ebenso wie aus einem später zu berichtenden Experiment mit Milzbrandsporen), dass die hohe Desinfectionskraft des Aethylendiaminkresols vom Solveol nicht erreicht wird.

Aufschwemmung von Staphylococcus pyogenes aureus in sterilem Wasser.

Ueberimpfung nach:	5—30 Min.	45 Min.	1 Std.	1½ Std.	2 Std.
¼ procentiges Kresol	s. reichl.	reichlich	desgl.	desgl.	desgl.
¼ proc. Aeth.-diamin-Kresol	reichlich	zahlr. Col.	desgl.	desgl.	spärl. Col.
¼ proc. Aethylendiamin	s. reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.

Ueberimpfung nach:	3 Std.	5 Std.	18 Std.	24 Std.	48 Std.
¼ procentiges Kresol	reichlich	desgl.	zahlr. Col.	spärl. Col.	desgl.
¼ proc. Aeth.-diamin-Kresol	spärl. Col.	0	0	0	0
¼ proc. Aethylendiamin	s. reichl.	reichlich	desgl.	zahlr. Col.	desgl.

Bei einem Desinfectionsversuch mit einer reichlichen Aufschwemmung von Choleraspirillen waren dieselben sowohl durch das Aethylendiamin als auch durch die Kresolpräparate in ¼ procentiger Lösung schon nach zwei Minuten abgetödtet. Die Controlculturen zeigten reichliches Wachsthum.

Mit Diphtheriebacillen, welche zwei Tage lang auf schräg erstarrtem Agar gewachsen waren, ergaben sich folgende Resultate.

Aufschwemmung von Diphtheriebacillen in sterilem Wasser.

Ueberimpfung nach:	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.
¼ procentiges Kresol	reichlich	desgl.	desgl.	desgl.	spärl. Col.
¼ proc. Aeth.-diamin-Kresol	reichlich	zahlreiche einz. Col.	desgl.	spärlich	desgl.
¼ proc. Aethylendiamin	s. reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	reichlich

Ueberimpfung nach:	1 Std.	1¼ Std.	1½ Std.	2 Std.	3 Std.
¼ procentiges Kresol	spärl. Col.	desgl.	0	0	0
¼ proc. Aeth.-diamin-Kresol	spärlich	0	0	0	0
¼ proc. Aethylendiamin	reichlich	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.

Aufschwemmung von Diplococcus urethrae in Wasser.

Ueberimpfung nach:	5 Min.	10—30Min.	45 Min.	1 Std.	1¼ Std.
¼ procentiges Kresol	s. reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.
¼ proc. Aeth.-diamin-Kresol	s. reichl.	reichlich	zahlreiche einz. Col.	vereinz. Col.	s spärl.[1]
¼ proc. Aethylendiamin	s. reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.

Ueberimpfung nach:	1½ Std.	2 Std.	2½ Std.	18 Std.	24 Std.
¼ procentiges Kresol	s. reichl.	desgl.	reichlich	einz. Col.	spärl. Col.
¼ proc. Aeth.-diamin-Kresol	0	0	0	0	0
¼ proc. Aethylendiamin	einz. Col.	desgl.	0	0	0

Wiederum war eine erheblich stärkere Desinfectionskraft des Aethylendiaminkresols vorhanden; ebenso auffallend war der Unterschied in der Wirksamkeit gegenüber Typhusbacillen sowohl in sterilem Wasser als in menschlichem Blutserum.

Aufschwemmung von Typhusbacillen in sterilem Wasser.

Ueberimpfung nach:	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.
¼ procentiges Kresol	s. reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.
¼ proc. Aeth.-diamin-Kresol	zahl. Col.	desgl.	0	0	0
¼ proc. Aethylendiamin	s. reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.

Ueberimpfung nach:	45 Min.	1 Std.	1¼—2 Std.	2½ Std.	16 Std.
¼ procentiges Kresol	s. reichl.	reichlich	zahlreiche einz. Col.	einz. Col.	0
¼ proc. Aeth.-diamin-Kresol	0	0	0	0	0
¼ proc. Aethylendiamin	s. reichl.	desgl.	zahlr. Col.	desgl.	spärl. Col.

Die Aufschwemmung in sterilem menschlichem Blutserum wurde in der gewöhnlichen Weise hergestellt, nachdem das Serum vorher wie oben erwärmt worden war. Die Abtödtung erfolgte später als in sterilem Wasser, indessen war wiederum die Ueberlegenheit des Aethylendiaminkresols sehr deutlich vorhanden. Die Controlculturen zeigten Wachsthum, auch nachdem nach 16 Stunden die Uebertragung vorgenommen worden war.

[1] Auf einem Agargläschen 3 Colonieen nach 4 Tagen; das andere blieb steril.

Aufschwemmung von Typhusbacillen in Serum.

Ueberimpfung nach:	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.	60 Min.	1¼-2½ St.	16 Std.
¼ procent. Kresol	sehr reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	reichlich	zahlr. einz. C.
¼ proc. Aeth.-diamin-Kresol	sehr reichl.	reichl. einz. C.	desgl.	desgl.	0	0	0	0
¼ proc. Aethylen-diamin	sehr reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	reichlich	einz. C.

Aufschwemmung von Micrococcus tetragenus in Wasser.

Ueberimpfung nach:	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.	1 Std.	1¼ St.	1½ St.
¼ procent. Kresol	sehr reichl.	reichl.	desgl.	einzelne Col.	desgl.	desgl.	desgl.	spärl. Col.
¼ proc. Aeth.-diamin-Kresol	sehr reichl.	zahlr. einz. C.	spärl. Col.	sehr spärl. C.	auf 1 Glas 1 Col.	0	0	0
¼ proc. Aethylen-diamin	sehr reichl.	reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	spärl.	desgl.

Die Desinfectionskraft der zu prüfenden Mittel gegenüber Milzbrandsporen wurde bestimmt in einer Aufschwemmung von sterilem Wasser, von Hydrocelenflüssigkeit und Blutserum. Die Abtödtung erfolgte in den beiden letztgenannten Medien später, stets jedoch bei Aethylendiaminkresol eher, als bei der einfachen Kresollösung. Aus der grossen Zahl der nach verschiedener Zeit vorgenommenen Ueberimpfungen sollen nur einzelne in den folgenden Tabellen aufgeführt werden.

Aufschwemmung von Milzbrandbacillen mit Sporen in Wasser.

Ueberimpfung nach:	1 Std.	24 Std.	1½ Tgn.	2 Tgn.	3 Tgn.	4 Tgn.	5—10 Tgn.
2 procentiges Kresol	s. reichl.	desgl.	reichl.	einz. C.	desgl.	0	0
2 proc. Aeth.-diamin-Kresol	s. reichl.	desgl.	reichl.	0	0	0	0

Eine 4 procentige Aethylendiaminlösung hatte nach 10 Tagen die Sporen noch nicht vollständig vernichtet, da einzelne derselben noch zur Entwickelung gelangten.

Aufschwemmung von Milzbrandbacillen mit Sporen in Hydrocelenflüssigkeit.

Ueberimpfung nach:	1 Tag	3 Tagen	5 Tagen	7 Tagen	9 Tagen
2 procentiges Kresol	s. reichl.	desgl.	reichlich	desgl.	desgl.
2 proc. Aeth.-diamin-Kresol	s. reichl.	reichlich	zahlreiche einz. Col.	desgl.	3 Col.

(Fortsetzung.)

Ueberimpfung nach:	11 Tagen	12 Tagen	14 Tagen	16 Tagen	17-21 Tgn.
2procentiges Kresol	reichlich	zahlreiche einz. Col.	spärl. Col.	desgl.	0
2proc. Aeth.-diamin-Kresol	0	0	0	0	0

Der Desinfectionsversuch mit einer Aufschwemmung in Blutserum wurde mit einer 5 procentigen Carbollösung und einer Kresol-, Aethylendiaminkresol- und Solveollösung vorgenommen, deren Gehalt an Kresol 5 Procent betrug. In der Aethylendiaminkresollösung, besonders aber in der Kresollösung war ein Theil des Kresols ungelöst geblieben. Beim Zusatz der Carbolsäure und des Kresols entstand ein starker Niederschlag, in geringerem Maasse beim Versetzen mit Solveol; bei Hinzufügung des Aethylendiaminkresols trat nur eine stärkere Trübung des Serums ein.

Aufschwemmung von Milzbrandbacillen und Sporen in menschlichem Blutserum.

Ueberimpfung nach:		1 Tag	3 Tagen	5 Tagen	7 Tagen	14 Tagen
5 procentige Carbolsäure		s. reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.
Kresollösung	mit 5 procent. Kresolgehalt	s. reichl.	reichlich	desgl.	desgl.	zahlreiche einz. Col.
Aethylendiamin-Kresollösung		s. reichl.	reichlich	einz. Col.	desgl.	spärlich
Solveollösung		s. reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	reichlich

Ueberimpfung nach:		21 Tagen	28 Tagen	35 Tagen	42 Tagen	49 Tagen
5 procentige Carbolsäure		s. reichl.	reichlich	desgl.	desgl.	einz. Col.
Kresollösung	mit 5 procent. Kresolgehalt	zahlreiche einz. Col.	spärlich	desgl.	desgl.	s. spärl. Colonieen
Aethylendiamin-Kresollösung		spärlich	3—5 Col.	3 Col.	0	0
Solveollösung		reichlich	z. einz. C.	desgl.	desgl.	spärl. Col.

Aus der Betrachtung der letzten drei Tabellen geht wiederum deutlich hervor, wie viel auf das Medium ankommt, in welchem die Mikroorganismen abzutödten sind, und dass namentlich im Blutserum dies viel schwieriger ist, als in anderen Flüssigkeiten, worauf bereits von mancher Seite hingewiesen worden ist; ferner ist aus den Versuchen ersichtlich, dass die Resistenz der benutzten Milzbrandsporen eine sehr hohe war, da dieselben in Blutserum aufgeschwemmt durch 7 wöchentliche Einwirkung einer 5 procentigen Carbollösung noch nicht getödtet waren.

Es wurde schliesslich noch ein Desinfectionsversuch mit Cystitisharn vorgenommen. Der Urin reagirte alkalisch, war sehr trüb und von penetrant fauligem Geruch. Mikroskopisch waren nachzuweisen zahlreiche Eiterkörperchen und eine ungemein grosse Menge von Stäbchen und Kokken. Drei Oesen auf schräg erstarrtem Agar verstrichen zeigten bei 37·5° C. nach 12 Stunden einen dichten Rasen verschiedenartiger Culturen. In vier Reagensröhrchen werden je 3 ccm des Harns eingefüllt, und zu jedem die betreffenden Desinficientien in $^1/_2$ procentiger Lösung zugesetzt.

Desinfectionsversuch mit Cystitisharn.

Ueberimpfung nach	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.	1 Std.	$1^1/_4$ Std.	$1^1/_2$ Std.	2—4 St.
$^1/_4$ procentige Carbolsäure	sehr reichl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	reichl.
$^1/_4$ proc. Kresol	sehr reichl.	desgl.	desgl.	reichl.	zahlr. einz. C.	desgl.	desgl.	0
$^1/_4$ proc. Aethylendiamin-Kresol	zahlr. einz. C.	desgl.	spärl.	desgl.	s. spärl.	0	0	0

Gleichzeitig wurde derselbe Urin mit einer $^1/_2$ procentigen Solveollösung versetzt; selbst nach vier Stunden indessen war kaum eine merkliche Abnahme der zur Entwickelung kommenden Keime zu constatiren; allerdings war ja auch der Kresolgehalt der geprüften ($^1/_4$ procentigen) Solveollösung fast vier Mal so gering als derjenige der beiden anderen Kresolpräparate. Ein entsprechender Versuch mit Sublimat 1 : 4000 lehrte, dass nach 4 Stunden die Mikroorganismen des Harns durch diese Lösung noch nicht abgetödtet waren.

Aus allen bisher mitgetheilten Versuchen geht nun mit überzeugender Deutlichkeit hervor, dass das Aethylendiaminkresol sämmtlichen anderen gleichzeitig geprüften Desinfectionsmitteln in hohem Maasse überlegen ist, und dass der Zusatz des Aethylendiamins die bakterientödtende Kraft des Kresols sehr bedeutend erhöht, gleichviel ob dieselbe in eiweissfreien oder eiweisshaltigen Flüssigkeiten bestimmt wurde. Mit Berücksichtigung der bereits oben erwähnten Vorzüge scheint demnach das Aethylendiaminkresol geeignet, in die Desinfectionspraxis eingeführt zu werden und verspricht zweifellos auch bei der praktischen Anwendung mancherlei Vortheile zu bieten.

Es sind bereits zahlreiche Versuche an der hiesigen Klinik mit dem neuen Mittel gemacht worden, wobei sich das Präparat in mannigfacher Beziehung als sehr brauchbar erwies. Es hatte erheblich geringere Reizwirkung, als die anderen Antiseptica und eignete sich sehr gut zu feuchten Verbänden bei verschiedenartigen Geschwüren, beim Eczem und Lupus u. s. w.

Nachdem nunmehr die Resultate der Desinfectionsversuche mitgetheilt worden sind, muss ich noch einmal auf die Technik derselben zurückkommen, um zwei Punkte genauer zu besprechen.

Die erste hier zu berührende Frage bezieht sich auf die Reichlichkeit der Aufschwemmung und auf den Einfluss, welchen dieselbe auf die Versuchsergebnisse ausübt. Dass ein solcher Einfluss thatsächlich vorhanden ist, wurde oben bereits kurz erwähnt; ich wurde auf diese Thatsache aufmerksam, als ich einzelne Desinfectionsversuche später wiederholte; es stellte sich hierbei heraus, dass das Verhältniss der so erhaltenen Werthe für die geprüften Desinfectionsmittel unter einander dasselbe war; dass z. B. Aethylendiaminsilberphosphat die Prodigiosuskeime etwa 60 Minuten früher abtödtete als Argentum nitric., dass jedoch die absoluten Zahlenwerthe nicht die gleichen waren, sondern etwas differirten. Da nun bei der Wiederholung eine Gleichheit der Versuchsbedingungen nach Möglichkeit hergestellt worden war, so glaubte ich die Verschiedenheit der Resultate auf die verschiedene Reichlichkeit der Aufschwemmung zurückführen zu müssen, welche sich erklärlicher Weise nicht stets vollkommen vermeiden liess. Dass nun die Menge der zur Aufschwemmung verwandten Mikroorganismen eine wichtige Rolle bei den Desinfectionsarbeiten spielt, darauf ist mehrfach in der neueren Litteratur hingewiesen worden. So rechnet Behring in seiner mehrfach citirten Abhandlung (2) zu den wichtigeren Faktoren, welche bei Desinfectionsexperimenten zu berücksichtigen sind, auch die Zahl der abzutödtenden Bakterien in dem Sinne, dass bei grösserer Zahl auch die Desinfection schwieriger ist. Ebenso sagt Boer in seiner oben erwähnten Arbeit (9), dass es keineswegs gleichgültig ist, ob viele oder wenige Bakterien abzutödten sind. Um nun diese Thatsache auch direct festzustellen und den Einfluss der Reichlichkeit der Aufschwemmungen auf die Ergebnisse zahlenmässig zu bestimmen, wurde absichtlich die Menge der Keime bei ein und demselben Desinfectionsversuch variirt, wobei sich heraustellte, dass die Dauer bis zur Abtödtung entsprechend schwankte.

Desinfectionsversuche mit Aufschwemmungen von verschiedener Reichlichkeit.

Drei Reagensgläschen werden mit 3 ccm sterilen Wassers gefüllt. In das erste derselben (bezeichnet mit „I“) wurden 5 Oesen einer drei Tage alten Bouilloncultur von Prodigiosusbacillen übertragen, in das zweite „II“ wurden fünf Tropfen derselben Cultur gebracht, in das dritte „III“ 20 Tropfen. (Da hierbei in den drei Gläschen die Flüssigkeitsmenge, insbesondere die zugemischte Bouillon ungleich war, so wurden in Glas I

18 Tropfen, in Glas II 15 Tropfen reiner Bouillon zugegossen.) Zu jeder der drei Aufschwemmungen wird eine ebenso grosse Menge Aethylendiaminsilberphosphat (1 : 2500) zugesetzt, so dass das Desinficiens in einer Concentration von 1 : 5000 auf Prodigiosuskeime in verdünnter Bouillon einwirkte.

Einwirkung von Aethylendiaminsilberphosphat 1 : 5000 auf verschieden reichliche Aufschwemmungen von Prodigiosusbacillen.

Uebertragung nach:	5 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.	25 Min.	30 Min.	40 Min.	50-80 Min.
Glas I 3 ccm sterilen Wassers mit 5 Oesen Prodig.-Bouillon	+	+	0	0	0	0	0	0
Glas II 3 ccm sterilen Wassers mit 5 Tropfen Prod.-Bouillon	+	+	+	+	0	0	0	0
Glas III 3 ccm sterilen Wassers mit 20 Tropfen Prod.-Bouillon	+	+	+	+	+	+	0	0

Aus diesem Versuch ist also mit grosser Deutlichkeit zu ersehen, dass je reichlicher die Aufschwemmung ist, desto später die Abtödtung der Prodigiosusbacillen gelingt, und dass die hierdurch bedingten Differenzen sehr erhebliche sind.

Ein ähnliches, gleichfalls sehr überzeugendes Resultat gab ein in gleicher Weise angestellter Desinfectionsversuch mit verschieden reichlichen Aufschwemmungen von Typhusbacillen. In ein Reagensglas mit 3 ccm sterilen Wassers werden drei Tropfen einer drei Tage alten Typhusbouilloncultur, sowie 27 Tropfen Bouillon gebracht (Glas I), in ein zweites Glas mit 3 ccm sterilen Wassers 30 Tropfen derselben Typhusbouillon, so dass die zweite Aufschwemmung etwa 10 mal so reichlich war als die erste. In jedes Gläschen wird die gleiche Menge einer Höllensteinlösung 1 : 2000 gegossen und im Zwischenraum von je fünf Minuten drei Oesen auf Agar übertragen.

Einwirkung von Argentum nitricum 1 : 4000 auf verschieden reichliche Aufschwemmungen von Typhusbacillen in verdünnter Bouillon.

Uebertragung nach:	5 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.	25 Min.	30 Min.
Glas I Aufschwemmung mit 3 Tropf. Typhusbouill.	+	+	+	+	0	0
Glas II Aufschwemmung mit 30 Tropf. Typhusbouill.	+	+	+	+	+	+

(Fortsetzung.)

Uebertragung nach:	35 Min.	40 Min.	50 Min.	60 Min.	70 Min.
Glas I Aufschwemmung mit 3 Tropfen Typhusbouillon	0	0	0	0	0
Glas II Aufschwemmung mit 30 Tropfen Typhusbouillon	+	+	+	0	0

Die Thatsache selbst, dass eine reichliche Aufschwemmung einer Bakterienart schwerer zu vernichten ist als eine spärliche, ist demnach ausser Zweifel; es fragt sich nun, welches der Grund für diese Erscheinung ist.

Ich glaube, dass es zwei Möglichkeiten giebt, welche als Erklärung dienen könnten.

Einmal könnte die in Rede stehende Erscheinung dadurch bedingt sein, dass das Desinficiens bei der Desinfectionsthätigkeit sich gewissermassen verbraucht. Es ist wohl zweifellos, dass der Vorgang der Bakterienabtödtung ein chemischer ist, und dass hierbei Umsetzungen der Desinfectionsflüssigkeit mit der Substanz der Mikroorganismen stattfinden. Hierbei muss nun — wie die Gesetze der Chemie lehren — ein gewisser Verbrauch unbedingt vor sich gehen. Es fragt sich nur, ob derselbe bei den nach unserer Methode angestellten Desinfectionsversuchen gross genug ist, um überhaupt in's Gewicht zu fallen, ob er bei Verwendung einer sehr reichlichen Mikroorganismensuspension so bedeutend ist, dass er die Desinfectionskraft der wirksamen Flüssigkeit merklich herabsetzt und so die langsamere Wirkung bedingt.

Ich habe nun mehrere Versuche angestellt, um diese Frage für unsere Versuchsanordnung zu entscheiden. Ich liess in der oben beschriebenen Weise eine Desinfectionsflüssigkeit von bestimmter Concentration auf eine sehr reichliche Bakterienaufschwemmung so lange einwirken, bis sichere Abtödtung erfolgt war. Nachdem dies geschehen war, brachte ich in dieselbe Flüssigkeit (welche also die Desinfectionsarbeit bereits einmal geleistet hatte) eine neue Menge der Mikroorganismen und constatirte nun, nach welcher Zeit die Abtödtung erfolgt war. Gleichzeitig wurde unter denselben Bedingungen der gleiche Desinfectionsversuch gemacht mit der gleichprocentigen Flüssigkeit, die noch nicht gewirkt hatte. Wäre nun in der That die Abschwächung der bakterientödtenden Eigenschaft durch die Desinfection eine merkliche, so müsste die Flüssigkeit, welche zum zweiten Male desinficirte, die zugesetzten Bakterien nach späterer Zeit abtödten, als eine gleichprocentige frische Lösung. Zahl-

reiche in diesem Sinne angestellte Versuche haben stets ein negatives Resultat ergeben. Einzelne derselben sollen hier mitgetheilt werden.

In 3 ccm sterilen Wassers werden 20 Tropfen einer reichlich gewachsenen Bouilloncultur von Bacillus prodigiosus gebracht, in ein zweites Reagensglas mit 3 ccm sterilen Wassers 20 ccm reiner Bouillon (Glas II), und nun in beide Gläser eine gleiche Menge (also 3 ccm und 20 Tropfen) Aethylendiaminsilberphosphat 1 : 2000 zugesetzt. Nach $^3/_4$ Stunden war nun — wie aus früheren Versuchen bekannt war — Abtödtung der Keime in Glas I sicher erfolgt, was übrigens auch durch Abimpfung auf Agar bestätigt wurde. Nach Verlauf dieser Zeit wurden zu Glas I und II je 10 Tropfen der Prodigiosusbouilloncultur zugesetzt, die Mikroorganismen demgemäss in beiden Fällen dem Desinficiens in gleicher Concentration und unter denkbar gleichen Bedingungen exponirt mit dem einzigen Unterschiede, dass die Lösung in Glas I bereits zum zweiten Male den Kampf mit den Bakterien aufnahm (und — was wohl ohne Bedeutung ist — die todten Mikroorganismen und deren Stoffwechselproducte enthielt.)

Es zeigte sich nun, dass die Desinfection im Reagensglas I nicht später erfolgte als beim Parallelversuch, sondern genau zur gleichen Zeit,[1] woraus also hervorgeht, dass die desinficirende Lösung durch die Abtödtung der ungeheuren Zahl von Prodigiosuskeimen, die in 20 Tropfen der Bouilloncultur enthalten waren, keine merkliche Abschwächung erfahren hatte.

Das gleiche Resultat ergab sich bei einem in derselben Weise angestellten Versuche mit Bacillus pyocyaneus. Es stellte sich heraus, dass die Silberphosphatlösung, welche bereits desinficirt hatte, nicht schwächer wirkte als die frische Lösung. Ein gleiches liess sich constatiren bei zwei anderen Versuchen mit Arg. nitr. gegenüber Bacillus prodigiosus und pyocyaneus. Um nun die Anwesenheit der Stoffwechselproducte, welche bei obiger Versuchsanordnung (Verwendung von Bouillonculturen zur Aufschwemmung) vielleicht einen Versuchsfehler bedingen konnte, nach Möglichkeit auszuschalten, habe ich noch zwei Versuche in der Weise vorgenommen, dass ich die Aufschwemmungen durch Abschaben von Prodigiosusagarculturen und Uebertragen in steriles Wasser herstellte. Sonst war die Versuchsanordnung die gleiche; es wurden Versuche mit Arg. nitr. sowohl als auch Silberphosphat gemacht. In beiden Fällen war wiederum eine Abschwächung der Desinfectionskraft durch die Desinfectionsthätigkeit nicht nachweisbar.[2]

Diese Versuche stützen somit die vorhin angeführte Erklärung nicht. Hiermit soll nicht etwa behauptet werden, dass ein Desinfectionsverbrauch überhaupt nicht stattfindet oder gar keinen Einfluss auf das Desinfectionsresultat übt; ich ziehe aus den obigen Versuchen nur den Schluss, dass derselbe bei unserer Versuchsanordnung nicht ausreichend ist, um die in Frage stehende Erscheinung allein zu erklären; vielmehr muss für dieselbe noch eine andere Ursache und Begründung beigebracht werden.

---

[1] Nämlich nach 30 Min.; überimpft wurde in Zwischenräumen von je 5 Min.

[2] Im Uebrigen gaben die Versuchsresultate eine Bestätigung der in den Tabellen angegebenen Zahlenwerthe.

Diese könnte nun vielleicht in Folgendem gesucht werden. Bekanntlich haben die einzelnen Individuen einer Bakterienaufschwemmung keineswegs gleiche Resistenz, wie dies z. B. Geppert für die Milzbrandsporen gegenüber der Einwirkung von kochendem Wasser und Chlor und auch andere Autoren nachgewiesen haben. Auch aus der Betrachtung der oben stehenden Tabellen geht dies mit Sicherheit hervor, da beim Ueberimpfen nach verschieden langer Expositionsdauer das Wachthum nicht plötzlich aufhörte, sondern ganz allmählich spärlicher wurde, um schliesslich vollständig aufzuhören. Bei durchaus gleicher Resistenz der einzelnen Mikroorganismen müsste nothwendiger Weise die Vernichtung derselben zu ein und derselben Zeit erfolgen, vorausgesetzt, dass das Desinficiens gleichzeitig und ungehindert auf sämmtliche Bakterien wirken konnte, was ja bei unseren Versuchen mikroskopischer Untersuchung zu Folge thatsächlich der Fall war.

Die Thatsache der allmählichen Abtödtung habe ich auch zahlenmässig bestimmt, indem ich mich nicht auf die Ueberimpfung auf Agar beschränkt habe, sondern durch das Plattenverfahren die Zahl der lebensfähigen Keime nach verschiedenen Zeiträumen feststellte.

3 ccm einer sehr reichlichen Aufschwemmung von Prodigiosusbacillen in verdünnter Bouillon werden mit gleichen Theilen Aethylendiaminsilberphosphat 1:2000 versetzt; in Zeiträumen von je fünf Minuten werden drei Oesen in flüssige Gelatine übertragen und zur Platte ausgegossen. Die Zählung der nach verschiedener Expositionsdauer gewachsenen Colonieen gab folgendes Resultat:

Uebertragung	nach	1	Min.	unzählige	Colonieen
„	„	5	„	60 480	„
„	„	10	„	8704	„
„	„	15	„	62	„
„	„	20	„	0	„

Bei einem gleichen Versuch mit Arg. nitr. 1:4000 war gleichfalls eine sehr deutliche Abnahme der nach verschiedener Zeitdauer gewachsenen Colonieen bemerkbar, die Zählung jedoch wegen der sehr bald eingetretenen Verflüssigung meist unmöglich.

Ein entsprechender Versuch mit einer Aufschwemmung von Typhusbacillen, welche einer Arg. nitr.-Lösung 1:4000 ausgesetzt wurden, ergab folgende Zahlen:

Uebertragung	nach	1	Min.	927 440	Colonieen
„	„	5	„	3932	„
„	„	10	„	49	„
„	„	20	„	5	„
„	„	30	„	0	„

Nach den mitgetheilten Versuchen ist es unzweifelhaft, dass die Resistenz der einzelnen Individuen einer Bakterienaufschwemmung eine ungemein verschiedene ist, dass zahlreiche Mikroorganismen sich sehr

leicht abtödten lassen, andere wieder der Einwirkung des Desinficiens viel länger widerstehen. Es ist nun klar, dass eine relativ spärliche Aufschwemmung, die zwar noch ungemein viel lebensfähige Keime überhaupt enthält, nur wenige von den resistentesten bergen kann, eine sehr reichliche dagegen zahlreiche Individuen von grösster Widerstandsfähigkeit. Im ersten Fall ist dementsprechend bei einem Desinfectionsversuch die Wahrscheinlichkeit, dass man beim Uebertragen resistentere Individuen auf den neuen Nährboden bringt, eine geringe, im zweiten Fall eine viel grössere. Auf diese Weise könnte man dann die Thatsache erklären, dass bei einer spärlichen Aufschwemmung die Abtödtung scheinbar schneller erfolgt, als bei einer reichlichen.

An letzter Stelle muss ich noch auf einen Punkt zu sprechen kommen, dessen Bedeutung oben bereits kurz erwähnt wurde, und welcher wohl zu den wichtigsten in der Desinfectionstechnik überhaupt gehört. Es ist dies die Frage, in wie weit der Versuchsfehler der Mitübertragung von Desinficiens auf den neuen Nährboden die Resultate des Experiments beeinflusst und die Richtigkeit der Ergebnisse beeinträchtigt.

Es ist das Verdienst Geppert's auf diese Fehlerquelle aufmerksam gemacht und in überzeugender Weise nachgewiesen zu haben, dass aus derselben unrichtige Vorstellungen über die Desinfectionskraft von Sublimatlösungen gegenüber Milzbrandsporen resultirten. Bekanntlich hat Geppert durch Zusatz von Schwefelammonium zum Quecksilberchlorid also durch chemische Unschädlichmachung den genannten Versuchsfehler vermieden und so die Resultate des Desinfectionsexperimentes richtig gestellt. — Wie oben bereits auseinandergesetzt, ist auch bei unseren Desinfectionsversuchen der in Frage stehende Fehler gemacht worden, da bei der Ueberimpfung aus der Bakteriensuspension auch Spuren des Desinficiens auf den Nährboden gebracht wurden. Es ist zwar an der gleichen Stelle darauf hingewiesen worden, dass aus mehreren Gründen die Fehlerquelle eine nicht sehr bedeutende sein konnte, indessen war es doch wünschenswerth dies auch direct zu beweisen und darzuthun, dass der bei unserer Versuchsanordnung begangene Fehler thatsächlich die Richtigkeit der Resultate nicht beeinträchtigte. Nur unter dieser Bedingung war die Methode als einwandfreie zu bezeichnen.

Es war nun mein Bestreben eine Methode zu finden, mit deren Hülfe es gelingt, die Mitübertragung des Desinficiens zu vermeiden und den Nachweis zu führen, dass die so gewonnenen Zahlenwerthe von den

oben erhaltenen nicht abweichen, dass also die Resultate der mitgetheilten Desinfectionsversuche richtig sind und der Versuchsfehler somit unberücksichtigt bleiben konnte.

Wie aus der im Anfange geschilderten Versuchsanordnung erinnerlich ist, wurde die gelungene Desinfection in der Weise festgestellt, dass nach der gewünschten Expositionsdauer drei Platinösen aus der mit dem Desinficiens versetzten Aufschwemmung auf Agar oder in Bouillon übertragen wurden; es wurden hierbei also mit den Bakterien zugleich auch Spuren des Desinfectionsmittels auf den neuen Nährboden gebracht. Nun ist es einleuchtend, dass in Folge dessen — besonders beim Uebertragen auf Agar — das Desinficiens noch länger auf die Mikroorganismen wirkte und die Entwickelung der überimpften Keime hemmen konnte, wie dies ja nach den oben mitgetheilten Vorversuchen mit den Nährböden, denen Arg. nitr., Silberphosphat u. s. w. zugesetzt worden waren, gegenüber den frischen Bakterienculturen möglich war. Wahrscheinlich kommt dieser entwickelungshemmende Einfluss in noch viel höherem Maasse zur Geltung, wenn es sich um Mikroorganismen handelt, welche bereits durch die Einwirkung des betreffenden Desinficiens geschädigt und in ihrer Resistenzfähigkeit geschwächt waren. Es waren demgemäss möglicher Weise die gefundenen Resultate ungenau und zwar in dem Sinne, dass günstigere Resultate vorgetäuscht wurden. Wenn sich z. B. herausgestellt hatte, dass bei Einwirkung einer $^1/_4$ procentigen Aethylendiaminkresollösung nach 20 Minuten Bacillus prodigiosus noch wuchs, nach 30 Minuten jedoch nicht mehr, so war das erstere beweisend für die noch nicht erfolgte Abtödtung der Bakterien — vorausgesetzt, dass die Aufschwemmung fein genug war, und dass zu sämmtlichen Mikroben die Flüssigkeit hingelangen konnte, was ja in jedem einzelnen Falle durch das Mikroskop bestätigt wurde —, die zweite Thatsache aber, das Ausbleiben des Wachsthums nach 30 Minuten Expositionsdauer, war nicht einwandfrei, da vielleicht die übertragene Probe auf einem von Desinficiens vollständig freien Nährsubstrat noch zur Entwickelung gekommen wäre.

Wie aber sollte man diesen Versuchsfehler vermeiden? Bei manchen Desinficientien lässt sich dies nach Geppert's Vorgange durch chemische Fällung erreichen. Experimentirt man z. B. mit Sublimatlösung, so kann man durch Zusatz von Schwefelammonium die Mikroorganismen fast augenblicklich dem Einfluss des Desinficiens entziehen, und ferner überträgt man beim Ueberimpfen nur das völlig unschädliche Schwefelquecksilber und allenfalls Spuren des wenig wirksamen Schwefelammoniums. In derselben Weise lässt sich das Arg. nitr. unschädlich machen, wenn nicht etwa das bei Vermischung mit Schwefelammonium entstehende salpetersaure Ammonium störende antiseptische Eigenschaften besitzt.

Indessen ist doch die Zahl der Fälle, wo diese Methode der chemischen Unschädlichmachung Anwendung finden kann, relativ beschränkt; bei sehr zahlreichen Desinficientien, insbesondere aber bei complicirten, organischen Verbindungen (z. B. auch bei den von mir geprüften Desinfectionsflüssigkeiten) ist dies nicht möglich, weil wir keine Mittel kennen, dieselben in unwirksame Verbindungen überzuführen. Sucht man nun den in Rede stehenden Uebelstand dadurch zu vermeiden, dass man die mit dem Desinficiens versetzte Aufschwemmung nach bestimmter Zeit sehr verdünnt und hiervon überimpft, so ist zwar die mit übertragene Menge des Antisepticums geringer und der betreffende Versuchsfehler kleiner; praktisch jedoch waren die Resultate noch ungenauer und zwar wohl deshalb, weil bei dieser Versuchsanordnung viel weniger Mikroorganismen übertragen wurden, was nach dem im vorigen Abschnitt Gesagten durchaus nicht gleichgültig sein kann. Meist blieb das Wachsthum viel früher aus, als bei directer Ueberimpfung aus der ursprünglichen Aufschwemmung.

Da nun mit Hülfe der bisher bekannten Methoden der betreffende Uebelstand nicht zu vermeiden war, so versuchte ich auf folgendem Wege das gewünschte Ziel zu erreichen. Ich nahm an, dass der Versuchsfehler sich ausschalten lassen müsste, wenn es gelänge, die Bakterien nach einer gewissen Zeit von der Desinfectionsflüssigkeit zu trennen; man könnte alsdann dieselben in sterilem Wasser aufschwemmen und auf den Nährboden überimpfen, ohne das Desinficiens mit zu übertragen. Ich glaubte dies vielleicht durch Centrifugiren der Bakterien erreichen zu können. Sollte z. B. eine Aufschwemmung von Mikroorganismen 20 Minuten lang einem Desinficiens ausgesetzt werden, so müsste nach dieser Zeit die Aufschwemmung centrifugirt, die überstehende Flüssigkeit abgegossen, und der Bodensatz mit sterilem Wasser aufgeschwemmt werden. Ich hätte dann die Bakterien nach einer bestimmten Expositionsdauer dem Desinficiens entzogen und könnte nun durch Ueberimpfen die Uebertragung auf den neuen Nährboden vornehmen.

Selbst wenn es nun gelingen würde, die Mikroorganismen auszucentrifugiren, so wären noch zwei Punkte besonders zu berücksichtigen.

Erstens erfordert das Ausschleudern einige Zeit, so dass hieraus eine Ungenauigkeit entstehen könnte, zweitens haftet dem Auscentrifugirten noch etwas von der Desinfectionsflüssigkeit an, so dass die neue Aufschwemmung Spuren des Desinficiens, wenn auch in äusserst schwacher Verdünnung, enthalten würde.

Auf diese beiden Punkte will ich später eingehen und zuerst die Frage des Centrifugirens von Bakterien besprechen.

In erster Reihe war zu untersuchen, ob es überhaupt möglich ist, in Flüssigkeit frei suspendirte Mikroorganismen mit Hülfe

der Centrifuge auszuschleudern. Dass man nicht berechtigt ist, dies von vornherein anzunehmen, ergiebt sich aus folgender Ueberlegung. Beim Ausschleudern irgend welcher körperlichen Elemente aus einer Flüssigkeit sind wesentlich folgende Factoren massgebend:

1. die durch die Rotationsgeschwindigkeit bedingte Centrifugalkraft,
2. die Schwere der zu centrifugirenden Körper,
3. der Widerstand, welchen die Flüssigkeit der Bewegung der Partikelchen entgegensetzt.

Je grösser nun die beiden ersten Factoren, um so leichter, je grösser der letzte Factor, um so schwerer wird das Auscentrifugiren möglich sein. Es ist also sehr wohl denkbar, dass das Product aus 1 und 2 zu klein ist, um den Factor 3 zu überwinden. So ist es z. B. klar, dass ein sehr leichter Niederschlag (etwa Semen Lycopodii) in einer zähen, syrupösen Flüssigkeit nicht auszuschleudern sein wird. Aehnlich verhält es sich nun auch bei dem Versuche, Mikroorganismen, welche in Wasser aufgeschwemmt sind, auszucentrifugiren; dies ist, wie ich bei zahlreichen Experimenten mit verschiedenen Bakterienarten gesehen habe, nur sehr unvollkommen möglich. Als Grund hierfür glaube ich annehmen zu müssen, dass bei dem äusserst geringen Gewicht der Mikroben das Product aus den ersten beiden Factoren zu klein ist, um den Widerstand des Wassers überwinden zu können. Die Versuchsanordnung zur Prüfung der Frage, ob Mikroorganismen sich centrifugiren lassen und in welchem Maasse, war folgende: In ein sterilisirtes Centrifugenröhrchen von cylindrischer Gestalt mit spitz zulaufendem unteren Ende wurden 10 ccm einer möglichst feinen Bakterienaufschwemmung in sterilem Wasser gebracht, mit Wattepfropf versehen und zweimal je zwei Minuten mit der Gärtner'schen Centrifuge ausgeschleudert. Alsdann werden aus dem oberen Theil der Flüssigkeit drei Platinösen entnommen und mit flüssiger Gelatine in gewöhnlicher Weise zur Platte ausgegossen. Hierauf wird mit steriler Pipette die überstehende Flüssigkeit abgehoben, und aus dem in der unteren Spitze des Röhrchens befindlichen Rest werden wiederum drei Platinösen zur Platte ausgegossen. Zählte man nun die ausgewachsenen Colonieen, so bekam man die Zahl der Keime, welche enthalten waren in drei Oesen der oben befindlichen bezw. der am Boden gebliebenen Flüssigkeit. Wären nun die Bakterien vollständig auscentrifugirt worden, so hätten naturgemäss auf der ersten Platte keine Colonieen wachsen dürfen. Dies war keineswegs der Fall; vielmehr war der Unterschied der Colonieen auf Platte I und II ein verhältnissmässig geringer, wie zahlreiche Versuche mit verschiedenen Bakteriensuspensionen lehrten. Von diesen sollen nur die mit Typhusbacillen erhaltenen Zahlen, welche etwa die Mittelwerthe der verschiedenen Versuchsresultate darstellen, mitgetheilt werden.

Nach zweimaligem Ausschleudern waren in drei Oesen, welche aus der Mitte des Gläschens entnommen waren, 1 293 280 Keime nachweisbar, während drei Platinösen aus der am Boden des Röhrchens befindlichen Flüssigkeit 2 269 440 Typhusbacillen enthielten. Bei einem gleichen Versuch mit einer spärlichen Aufschwemmung ergaben sich durchaus ähnliche Zahlenwerthe nämlich: 109 086 bezw. 258 506 Colonieen.

Aus diesen und ähnlichen Versuchen, die an verschiedenen Mikroorganismen angestellt wurden, war nun ersichtlich, dass die Bakterien nur in höchst unvollkommener Weise sich auschleudern liessen, jedenfalls viel zu wenig, als dass diese Methode für unsere Zwecke, nämlich die Mikroorganismen von der Desinfectionsflüssigkeit zu trennen, anwendbar gewesen wäre.

Ich versuchte daher der Aufschwemmung ein fein vertheiltes Pulver beizumischen und durch dieses die Bakterien herabreissen zu lassen. Ein solches Pulver musste folgende Bedingungen erfüllen. Es musste mit Wasser eine Aufschwemmung geben und sich vollständig auscentrifugiren lassen; zweitens mit Sicherheit sich sterilisiren lassen und drittens den Mikroorganismen gegenüber völlig indifferent sein. Mehrere anorganische und organische Stoffe wurden daraufhin geprüft unter anderen Glasstaub, fein gestossener Sand, Schwefelblume und Semen Lycopodii; indessen entsprach keiner derselben den geforderten Bedingungen. Dagegen erwiesen sich Kieselguhr, besonders aber gebeutelter Talk als zweckmässig und brauchbar. Diese beiden Pulver liessen sich mit Wasser aufschwemmen und leicht auscentrifugiren, konnten durch Dampfhitze leicht sterilisirt werden und waren, wie noch durch besondere Versuche nachgewiesen wurde, den Mikroorganismen völlig unschädlich.[1] Um nun zu sehen, in wie weit mit Hülfe dieser Pulveraufschwemmungen die Keime zu centrifugiren waren, wurden die Bakteriensuspensionen mit dem Pulver vermischt, wie oben centrifugirt und die Zahl der Keime in der überstehenden Flüssigkeit, sowie im Sediment festgestellt; es ergaben sich hierbei sehr erhebliche Unterschiede.

Aufschwemmungen von Typhusbacillen in sterilem Wasser mit Kieselguhr enthielten nach zweimaligem Ausschleudern in drei Oesen der überstehenden Flüssigkeit 29 376 Keime, in drei Oesen des Sediments 173 880.

Beim Centrifugiren mit Talk

oben: 168 832 Keime
im Sediment: 1 043 792 „

[1] Auch das Centrifugiren in wässeriger Aufschwemmung, selbst wenn dasselbe absichtlich längere Zeit vorgenommen wurde, schädigte die Mikroorganismen nicht nachweislich.

Bei einer reichlicheren Aufschwemmung
oben: 495 488 Keime
unten: 4 402 742 „

Bei einer Aufschwemmung von Bacill. pyocyaneus war das Ergebniss der Zählung oben: 96 524 Keime
unten: 1 329 148 „

Bei einer Diphtherieaufschwemmung
oben: 17 560 Keime
unten: 350 832 „

Wie man sieht, war die Anzahl der Keime im Sediment stets erheblich grösser als in der überstehenden Flüssigkeit, indess war doch das Verhältniss zwischen beiden Zahlen in den einzelnen Fällen ein sehr schwankendes, was wohl hauptsächlich auf die Ungenauigkeit der Methode zur Bestimmung der Bakterienzahl zurückzuführen war. Diese konnte nur ganz approximative Vergleichswerthe liefern, da in dem einen Falle drei Oesen einer Flüssigkeit, im zweiten Falle drei Oesen eines angefeuchteten Pulvers übertragen wurden. Besser übereinstimmende Resultate wurden gefunden, als die Anzahl der Mikroorganismen in der Originalaufschwemmung und in der zweiten verglichen wurde. Letztere wurde so hergestellt, dass nach dem Auscentrifugiren die überstehende Flüssigkeit abgegossen und das Sediment mit 10 ccm sterilen Wassers aufgeschüttelt wurde. Es zeigte sich hierbei, dass die zweite Aufschwemmung durchschnittlich den dritten Theil der Bakterienzahl der ursprünglichen Aufschwemmung enthielt. Die Zahlenwerthe, welche in derselben Weise wie oben mittels des Plattenverfahrens bestimmt wurden, waren folgende:

Wässerige Aufschwemmung von Typhusbacillen mit Talk.
Zahl der Keime in der I. Aufschwemmung 319 004.
„ „ „ „ „ II. „ 87 996.

Spärlichere Aufschwemmung von Typhusbacillen mit Talk in sterilem Wasser.
I. Aufschwemmung enthielt (in 3 Oesen): 120 960 Bakterien
II. „ „ „ 39 312 „

Aufschwemmung von Bacill. prodig. mit Talk in sterilem Wasser.
I. Aufschwemmung: 612 840 Bakterien
II. „ 279 726 „

Aufschwemmung von Diphtheriebacillen in sterilem Wasser mit Talk:
I. Aufschwemmung: 64 992 Bakterien
II. „ 30 560 „

Die mitgetheilten Zahlen sind nur Grenzwerthe aus einer längeren Reihe von Untersuchungen, aus denen hervorging, dass die zweite Aufschwemmung die Hälfte bis ein Viertel durschnittlich etwa den dritten Theil der Mikroorganismen der Originalsuspension enthielt, die nächste Aufschwemmung, welche in gleicher Weise durch nochmaliges Centrifugiren erhalten wurde, wiederum $^1/_3$ der vorhergehenden u. s. f.

Nachdem also auf diese Weise die Möglichkeit gegeben war, die Bakterien — wenigstens grossentheils — auszucentrifugiren, gestaltete sich die Versuchsanordnung folgendermassen:

Genau in der früher geschilderten Weise wird die Bakterienaufschwemmung mit dem betreffenden Desinficiens gemischt und eine bestimmte Zeit lang der Einwirkung desselben ausgesetzt. Gegen Ende dieser Zeit wird nach Zusatz des Talks das Centrifugiren in den hierzu bestimmten Röhrchen vorgenommen, nach Ablauf der Expositionsdauer die überstehende Flüssigkeit abgegossen und durch Hinzufügung von 10 ccm sterilen Wassers eine neue Aufschwemmung hergestellt.[1]

Von dieser Aufschwemmung wird die Uebertragung auf den neuen Nährboden, z. B. Nährbouillon, vorgenommen, so dass sich jetzt die Bakterien, nachdem sie eine genau gemessene Zeit dem zu prüfenden Mittel ausgesetzt waren, in einem Nährmedium befinden, welches vom Desinficiens nur die allerminimalsten Spuren enthält.

Diese sollen nun zahlenmässig bestimmt werden. Um den Gehalt an Desinfectionsflüssigkeit für die zweite Aufschwemmung zu berechnen, muss man die Flüssigkeitsmenge im centrifugirten Sediment kennen. Ich erreichte dies dadurch, dass ich das Gewicht des Centrifugengläschens mit dem feuchten Sediment unmittelbar nach dem Abgiessen der überstehenden Flüssigkeit bestimmte, im Brütofen und Exsiccator dasselbe völlig austrocknete und wiederum wog. Die Differenz dieser beiden Grössen gab die Menge der mitübertragenen Desinfectionsflüssigkeit an; dieselbe schwankte von 0·0431 bis 0·0902 grm, erreichte also in keinem Falle 0·1 grm. Nehme ich jedoch diese zu hoch gegriffene Zahl als das gewöhnliche an, so wird die Verdünnung in den 10 ccm Wasser 100 mal so gross; übertrage ich nun von hier drei Oesen in die Bouillon (z. B. 15 ccm) so be-

[1] Da das Ausschleudern etwa 4 Minuten dauert, waren die Mikroorganismen eine Zeit lang nicht in der Flüssigkeit suspendirt, sondern mit dem Pulver am Boden des Röhrchens niedergeschlagen; sie sind natürlich während dieser Zeit keineswegs der Einwirkung des Desinficiens entzogen, sondern annähernd in gleicher Weise demselben exponirt, da ja das Sediment vollständig durchfeuchtet ist von der Desinfectionsflüssigkeit in derselben Concentration. Dem abtödtenden Einfluss des Mittels werden die Bakterien in dem Augenblick entzogen, wo sie mit dem sterilen Wasser wieder aufgeschüttelt werden.

trägt die abermalige Verdünnung wiederum das 100fache. Hatte ich also ursprünglich — wie bei den meisten oben angeführten Desinfectionsversuchen — mit einer Concentration von 1 : 4000 zu thun, so beträgt die Verdünnung im Nährboden 1 : 40000000. Durch zweimaliges Centrifugiren kann man die Verdünnung noch entsprechend vermehren nämlich auf 1 : 4000000000 u. s. w.; indessen erscheint dies zahlreichen Versuchen zu Folge völlig überflüssig.[1] Verwendet man ursprünglich eine 1procentige Lösung, so würde der Gehalt der Bouillon an Desinficiens höchstens 1 : 100000000 betragen, wenn zweimal centrifugirt wurde. Solche Verdünnungen, wie sie mit Hülfe der Centrifugirungsmethode erreicht werden, können nun selbst bei Versuchen mit den stärksten Desinficientien ausser Acht gelassen werden.

Ehe ich zur praktischen Verwerthung dieser neuen Methode übergehe, scheint es mir wünschenswerth, dieselbe auf ihre Leistungsfähigkeit zu prüfen und den Nachweis zu führen, dass man thatsächlich im Stande ist, mit Hülfe derselben die Uebertragung von Desinficiensspuren zu vermeiden, bezw. auf ein äusserst geringes Maass einzuschränken. Am geeignetsten hierfür schien ein directer Vergleich mit der von Geppert angegebenen Methode der chemischen Unschädlichmachung, welche erwiesenermassen das gewünschte Ziel erreichte. Als zweckmässiges Object für eine solche Untersuchung boten sich die Milzbrandsporen dar, welche sich gegen die geringsten Spuren von Sublimat äusserst empfindlich zeigten, und bei denen die Uebertragung von sehr kleinen Mengen des Quecksilberchlorids bereits erhebliche Unterschiede im Resultat ergab. Die Versuchsanordnung gestaltete sich nun folgendermassen. Es wird eine grössere Menge einer reichlichen, wässerigen Aufschwemmung von Milzbrandbacillen und Sporen hergestellt. Ein Theil derselben wird mit der gleichen Menge Sublimatlösung 1 : 500 versetzt; hiervon werden in der gewöhnlichen Weise nach verschiedenen Zeiträumen drei Oesen in Bouillon übertragen. Ein anderer Theil der Aufschwemmung wird gleichfalls mit der Sublimatlösung gemischt; nach verschiedener Expositionsdauer wird je 1 ccm des Gemisches mit Schwefelammonium behandelt und hieraus die Ueberimpfung vorgenommen. Endlich wird ein

[1] Es ist klar, dass bei Anwendung dieser Methode die auf den neuen Nährboden übertragene Probe weniger Keime enthält, als bei directer Ueberimpfung aus der ursprünglichen Aufschwemmung. Will man aber annähernd dieselbe Bakterienanzahl auf ihre Entwickelungsfähigkeit prüfen, so kann man etwa 5 oder 15 Tropfen der zweiten bezw. dritten Aufschwemmung übertragen, wobei die Verdünnung immer noch gross genug bleibt, um vernachlässigt werden zu können. Bei den nachfolgenden Versuchen habe ich sowohl drei Oesen als auch 5 bezw. 15 Tropfen übertragen, jedoch in allen Fällen gleiche Resultate erhalten.

dritter Theil derselben Sporensuspension zu einem gleichen Desinfectionsversuch unter Anwendung der Centrifugirungsmethode benutzt. Die Resultate waren folgende:

Wässerige Aufschwemmung von Milzbrandsporen, exponirt einer Sublimatlösung 1 : 1000.

Expositionsdauer:	5 Min.	10 M.	15 M.	20 M.	30 M.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
Directe Uebertragung	+	+	+	0	0	0	0	0
Uebertragung nach Fällung des Sublimats durch Schwefelammonium		+		+	+	+	+	0
Uebertragung mit Anwendung der Centrifugirungsmethode		+		+	+	+	+	0

Aus dieser Tabelle geht nun hervor, dass in der That bei einem Desinfectionsversuch mit 0·1 procentiger Sublimatlösung die directe Uebertragung aus der Originalaufschwemmung die Resultate sehr ungenau macht, dass sich der Veruchsfehler jedoch vermeiden lässt sowohl durch die Methode der chemischen Unschädlichmachung als auch durch die Centrifugirungsmethode, und dass dieselben hierbei anscheinend gleichwerthig sind.

Aehnlich fiel ein Versuch mit einer Aufschwemmung von Prodigiosusbacillen aus, welche einer 0·1 procentigen Sublimatlösung exponirt und alsdann direct, nach Zusatz von Am_2S und nach Anwendung der Centrifugirungsmethode übertragen wurden.

Wässerige Aufschwemmung von Prodigiosusbacillen, exponirt einer Sublimatlösung 1 : 1000.

Expositionsdauer:	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.
Directe Uebertragung	+	0	0	0	0
Uebertragung nach Zusatz des Am_2S		+	+	0	0
Uebertragung nach Anwendung der Centrifugirungsmethode		+	+	0	0

Auch hier sprachen die Resultate dafür, dass zur Vermeidung des Versuchsfehlers die Centrifugirungsmethode ebenso geeignet und zweckmässig war, als diejenige der chemischen Unschädlichmachung, und dass sie ebenso genaue Ergebnisse lieferte.

Nachdem nunmehr die Brauchbarkeit der neuen Methode erwiesen war, konnte ich dazu übergehen, dieselbe auch praktisch zu verwerthen; sie sollte — wie erinnerlich — dazu dienen, unsere Desinfectionsversuche auf ihre Richtigkeit zu prüfen und zu entscheiden, ob der bei denselben gemachte Versuchsfehler etwa falsche Ergebnisse bedingte. Ich habe dies so gemacht, dass ich mehrere der früheren Versuche in der gewöhnlichen Weise wiederholte, gleichzeitig aber mit Hülfe der neuen Methode den Fehler auschaltend eine Controle der Resultate vornahm. So hatte ich z. B. bei dem an erster Stelle mitgetheilten Desinfectionsversuch mit Aethylendiaminsilberphosphat gefunden, dass Prodigiosusbacillen nach 20 Minuten abgetödtet waren. Ich überimpfte also in der gewöhnlichen Weise nach 10, 20 Minuten u. s. w. direct aus der Originalaufschwemmung; ebenso wurde nach denselben Zeiträumen unter Anwendung der Centrifugirungsmethode die Desinfectionsprüfung vorgenommen. Hatte nun der Versuchsfehler thatsächlich falsche Ergebnisse geliefert, so müsste im zweiten Falle, d. h. bei Vermeidung der Fehlerquelle noch nach längerer Expositionsdauer Wachsthum beobachtet werden. Dies war jedoch nicht der Fall, vielmehr gaben beide Methoden durchaus übereinstimmende Resultate; in beiden Fällen hörte das Wachsthum zum ersten Male nach 20 Minuten Expositionsdauer auf. In gleicher Weise habe ich noch folgende Desinfectionsversuche nachgeprüft:

Desinfectionsversuch mit einer Aufschwemmung von Bacillus prodigiosus gegenüber der Einwirkung von Arg. nitr. 1:4000, $^1/_4$ Procent Kresol, $^1/_2$ Procent Kresol und $^1/_4$ Procent Aethylendiaminkresol. Ferner Desinfectionsversuche mit Bacill. pyocyan. gegenüber folgenden Mitteln:

1. Arg. nitr. 1:4000 und 1:1000.
2. Aethylendiaminsilberphosphat 1:4000.
3. $^1/_4$ Procent Kresol.
4. $^1/_4$ Procent Aethylendiamincresol.

Endlich wurden noch zwei Desinfectionsversuche mit Staphyloc. pyog. aureus-Aufschwemmungen, denen Silberphosphat 1:2000 bezw. $^1/_2$ procent. Aethylendiaminkresollösung zugesetzt wurde, auf ihre Richtigkeit controlirt.[1]

Nur in einem einzigen Falle ergab sich ein etwas genaueres Resultat; bei der Desinfection einer Aufschwemmung von Prodigiosusbacillen mit $^1/_4$ Procent Aethylendiaminkresol war nämlich in einem Agargläschen noch

[1] Ich bemerke, dass die betreffenden Versuche in der mannigfachsten Weise modificirt wurden, dass ich sowohl auf Agar als auf Bouillon übertrug, und dass ich gewöhnlich je ein Gläschen mit drei Oesen und 5 bezw. 15 Tropfen überimpfte, je nachdem aus der zweiten oder dritten Aufschwemmung übertragen wurde.

nach 20 Minuten Wachsthum beobachtet worden, während die direct überimpften Bacillen nach 10 Minuten Expositionsdauer zum letzten Male gewachsen waren. In allen anderen Fällen aber erwiesen sich die Zahlenwerthe als richtig, da auch nach Vermeidung der Fehlerquelle die Resultate die gleichen waren. Ich halte mich demnach für berechtigt anzunehmen, dass für die in der Arbeit mitgetheilten Desinfectionsexperimente der oft genannte Versuchsfehler die Richtigkeit der Ergebnisse nicht merklich beeinträchtigte und demgemäss unberücksichtigt bleiben durfte.

Zum Schluss gestatte ich mir, meinem hochverehrten Chef, Hrn. Prof. Neisser für die vielfache Anregung und Unterstützung, welche er mir bei dieser Arbeit zu Theil werden liess, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Behring, Der antiseptische Werth der Silberlösungen und die Behandlung von Milzbrand mit Silberlösungen. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1887. Nr. 37 u. 38.

2. Derselbe, Ueber Desinfection, Desinfectionsmittel u. Desinfectionsmethoden. *Diese Zeitschrift.* Bd. IX.

3. R. Koch, Ueber Desinfection. *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1881. Bd. I.

4. J. Geppert, Ueber desinficirende Mittel und Methoden. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1890. Nr. 11.

5. Spirig, Desinfectionswerth der Sozojodolpräparate nebst Bemerkungen über die Technik der Prüfung der Antiseptica. *Diese Zeitschrift.* Bd. XIII.

6. Buttersack, Beiträge zur Desinfectionslehre und zur Kenntniss der Kresole. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1893.

7. M. Gruber, Ueber die Methoden der Prüfung von Desinfectionsmitteln. (Vortrag auf dem VII. internationalen Kongress für Hygiene und Demographie zu London.) *Centralblatt für Bakteriologie.* 1892. Nr. 11.

8. v. Esmarch, Die Milzbrandsporen als Testobject bei Prüfung von Desinficientien. *Diese Zeitschrift.* Bd. V.

9. O. Boer, Die Leistungsfähigkeit mehrerer chemischer Desinfectionsmittel bei einigen für den Menschen pathogenen Bakterien. *Ebenda.* Bd. IX.

10. Geppert, Zur Lehre von den Antisepticis. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1889. Nr. 36 u. 37.

11. R. Stern, Ueber die Wirkung des menschlichen Blutes und anderer Körperflüssigkeiten auf pathogene Mikroorganismen. *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. XVIII. Hft. 1 u. 2.

12. Bumm, Der Mikroorganismus der gonorrhoischen Schleimhauterkrankungen „Gonococcus Neisser".

13. Kreis, Beiträge zur Kenntniss der Gonokokken. *Wiener medicin. Wochenschrift.* 1885. Nr. 30.

14. Latteux, Bakteriologische Untersuchungen, die antiseptischen Eigenschaften des Ichthyols betreffend. *Monatshefte für praktische Dermatologie.* 1892. Bd. XIV.

15. Wertheim, Die ascendirende Gonorrhoe beim Weibe. Bakteriologische und klinische Studien zur Biologie des Gonococcus Neisser. *Archiv f. Gynäkologie.* 1892. Bd. XLII.

16. Steinschneider, Ueber die Cultur der Gonokokken. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1893. Nr. 29.

17. F. Hüppe, Ueber Kresole als Desinfectionsmittel. *Ebenda.* 1891. Nr. 45.

Beobachtungen über die Cholera in England.[1]

Von

E. Klein
in London.

Von Ende August bis Ende October 1893 kamen in England eine Anzahl von acuten, letalen, Brechdurchfällen zur Beobachtung, die in klinischer und pathologischer Beziehung von Cholera asiatica nicht unterschieden werden konnten. Von diesen wurden in 30 Fällen die Choleravibrionen in Reincultur gezüchtet, in weiteren 25 Fällen fiel das Culturverfahren (Peptonsalzlösung und Gelatineplatten) negativ aus, obgleich in mehreren dieser Fälle die mikroskopische Untersuchung des Darminhaltes oder der Darmdejecta vereinzelte Kommabacillen und selbst freie Geisseln[2] nachwies.

Die 30 positiven Fälle lassen sich in zwei Gruppen theilen: 1. 16 Fälle, welche verschiedenen localen Epidemieen entstammen, 2. 14 Fälle, die vereinzelt vorkamen (siehe*) der Tabelle). Von der ersten Gruppe (16 Fälle) stammen je zwei Fälle von drei Localitäten (Hull, Grimsby und Yarmouth), die übrigen zehn Fälle von zehn verschiedenen Orten der Provinzen: Yorkshire, Lincolnshire und Derbyshire. In mehrere dieser zehn Localitäten wurde die Cholera höchst wahrscheinlich aus Grimsby eingeschleppt, denn im letzteren Orte — ein reger Handelsseeplatz — wurde die Cholera nicht vor dem 30. Aug. officiell erkannt, obgleich, wie sich später herausstellte, bereits Mitte August Cholerafälle vorgekommen. Dazu kommt noch, dass der nahe bei Grimsby gelegene Seecurort Cleethorpes, wo ebenfalls Cholerafälle vorkamen, im Sommer einen regen Touristenverkehr mit den obigen drei Provinzen unterhält; und ferner, dass Muscheln, Austern und Fische in grossem Maass-

[1] Eingegangen am 7. December 1893.

[2] Siehe meine Beobachtungen. *Centralbl. f. Bakt. u. Parasit.* Bd. XIV. Nr. 19.

stabe von Grimsby und Cleethorpes nach den verschiedenen Theilen Englands exportirt werden. Notorisch ist es, dass das Seewasser am Strande zwischen Grimsby und Cleethorpes, wo die obigen Artikel verpackt werden, durch Sewage der Stadt Grimsby stark verunreinigt ist. Wie weiter unten erwähnt werden soll, sind in wenigstens drei verschiedenen Localitäten Cholerafälle auf den Genuss von aus Cleethorpes stammenden Austern zurückzuführen.

Die 14 vereinzelten Fälle der zweiten Gruppe gehören, mit Ausnahme von vier, solchen Localitäten an, in denen von einer directen oder indirecten Einschleppung absolut nichts eruirt werden konnte. Die vier Ausnahmen sind:

1. Boston, ein nicht weit von Grimsby gelegener Hafenplatz.

2. Liverpool, ein bekannter Seehafen mit Welthandel.

3. Leicester, eine Stadt in Mittelengland; die Eigenthümerin eines Austernladens ist einen bis zwei Tage nach der Ankunft von mit schwarzem Schlamm bedeckten, aus Cleethorpes stammenden, Austern plötzlich an Cholera erkrankt und gestorben.

4. Retford, eine Stadt im Norden Englands; ein Wirthshausbesitzer, der nach Doncaster auf Besuch reiste und hier aus Cleethorpes stammende Austern genoss, erkrankte an Cholera und starb binnen 48 Stunden nach seiner am selben Tage erfolgten Rückkunft in Retford.

In den übrigen zehn Fällen fielen alle von den Sanitätsbehörden angestellten Untersuchungen über eine etwaige Einschleppung in diese zehn Localitäten negativ aus; die Fälle blieben vereinzelt. Sowohl über eine directe als auch indirecte Infection konnte absolut nichts Positives eruirt werden. Unter diesen zehn Fällen verdienen die Folgenden besonderer Erwähnung:

1. In der öffentlichen Armenversorgungsanstalt in Fulham, einem westlichen Bezirke Londons, starb am 11. September ein altes Weib unter höchst verdächtigen Erscheinungen. Die Symptome der Krankheit, der rasche Tod, alles wiess auf Cholera hin. Bei der Section zeigte sich hochgradige Congestion des Ileum, sein Inhalt bräunliche Flüssigkeit. Unter dem Mikroskope zeigen sich in dieser Flüssigkeit zahlreiche Epithelflocken, in denen einzelne Kommabacillen und freie Geisseln zu erkennen sind. Peptonsalzculturen zeigen schon nach 12 Stunden (37° C.) deutliches Wachsthum der Choleravibrionen und ausgesprochene Cholerarothreaction. Wie Abimpfungen in die verschiedenen Medien zeigten, hatten wir es mit den wirklichen Koch'schen Kommabacillen zu thun. Die eingehendsten Untersuchungen, die in der Anstalt vorgenommen wurden, konnten von einer directen oder indirecten Einschleppung absolut nichts eruiren: die Wasserversorgung und das Drainagesystem der Anstalt waren in jeder Beziehung

verdachtlos, auch kam vor- und nachher kein weiterer Fall von Cholera oder choleraähnlicher Darmkrankheit zur Kenntniss der Aerzte der Anstalt. Das Unerklärliche des Falles ist besonders dadurch accentuirt, dass die Patientin schon seit drei Jahren in der Versorgungsanstalt verweilte, und während dieser Zeit weder Besuch oder Kleidungsstücke, noch Speisen u. s. w. von Aussen erhielt, auch hatte sie die Anstalt während dieser drei Jahre bei keiner Gelegenheit verlassen. Verwandte hatte sie keine und Besuch ausserhalb der Anstalt stattete sie weder ab, noch erhielt sie solchen.

2. Eine alte Frau, die im Parlamentsgebäude in Westminster (London) des Tages über als Abstäuberin bedienstet war und im Westminsterdistricte mit ihren zwei Töchtern wohnte, hatte sich (sowie auch die Töchter) am Sonnabend und Sonntag (2. und 3. September) den Magen mit Kaninchenpastete und Schweinefleisch stark überladen; am folgenden Montag hatten alle drei Diarrhöe. Am Dienstag (5. September), als die Frau von der Arbeit heimgekehrt, musste sie zu Bette gehen, da sie alle Symptome der Cholera bekam; sie starb im Collapsus während der Nacht von Dienstag auf Mittwoch. Die beiden Töchter hatten sich noch Tags vorher erholt. Die Stühle der Frau während des Abends des Dienstag waren typische Reiswasserstühle. Bei der Section zeigte sich das Ileum stark hyperämisch und enthielt viel Reiswasser ähnliche Flüssigkeit. Unter dem Mikroskop zeigten sich zahlreiche Epithelflocken, die mit den Koch'schen Kommabacillen in der charakteristischen Anordnung erfüllt waren, dieselben waren fast in Reincultur vorhanden. Impfungen mit den Epithelflocken in den verschiedenen Medien (Peptonsalz, Gelatineplatten, Agar und Bouillon) ergaben ohne Weiteres Reinculturen der Choleravibrionen. Die Peptonsalzculturen zeigten schon nach 12 Stunden ausgesprochene Cholerarothreaction. Weder in dem Hause, in welchem die Frau wohnte, noch in der Strasse, noch auch im ganzen Bezirke von Westminster oder den angrenzenden Bezirken ereignete sich vor- oder nachher ein anderer choleraverdächtiger Fall.

3. In der Nähe der Stadt Stafford (Mittelengland) in der isolirt und auf einer Anhöhe gelegenen Privatirrenanstalt (Coton Hill Asylum) kamen folgende zwei Cholerafälle (siehe **) der Tabelle) zur Beobachtung: ein Mann, 52 Jahre alt, der an Irrsinn leidend seit 30 Jahren in der Anstalt verpflegt wurde, wird am 26. September des Morgens (4^h 30′) plötzlich von Cholera befallen, um 8 Uhr Früh tritt Collapsus ein, Tod Abends um 9^h 40′, also in 17 Stunden. Ein zweiter Patient, Mann, 56 Jahre alt, in derselben Abtheilung, seit drei Jahren in der Anstalt, erkrankt am 29. September ebenfalls plötzlich an Cholera, Collapsus und Tod in 8 Stunden. Bei der Section dieses zweiten Patienten findet sich der Darm (Ileum) stark hyperämisch, sein Inhalt flüssig. In den mikroskopischen Präparaten des

Darminhaltes reichlich Epithelflocken, in diesen die Kommabacillen und S-Formen sehr reichlich. In Peptonsalzculturen schon nach 12 bis 16 Stunden gute Entwickelung der Kommabacillen, deutliche Cholerarothreaction. Abimpfungen in Platten, in Agar, in Milch, in Bouillon lieferten Reinculturen der Choleravibrionen. Wie oben gesagt, hatte der eine Patient die Anstalt seit 30, der andere seit 3 Jahren nicht verlassen, und war mit der Aussenwelt weder direct noch indirect in Berührung gekommen. Die Wasserversorgung als auch das Drainagesystem der Anstalt sowie ihre isolirte Lage auf einer Anhöhe, schliesst jeden Verdacht einer von aussen datirenden Infection aus. Auch in Bezug der in der Anstalt Bediensteten liess sich nichts auf eine Einschleppung Hinweisendes constatiren. Weder vor- noch nachher kam ein anderer choleraähnlicher Fall, weder in der Anstalt noch in der Stadt Stafford vor.

4. Am 14. September um 1^h 30′ Früh, erkrankte in der Stadt Derby (Mittelengland) eine alte Frau (chronischer Alkoholismus) plötzlich an Cholera; Collapsus und Tod in $17^1/_2$ Stunden. Typische Reiswasserstühle während des Lebens; bei der Section zeigte sich das Ileum stark hyperämisch, sein Inhalt flüssig, viele Epithelflocken. In diesen die Kommabacillen in grosser Anzahl und in charakteristischer Anordnung. Culturen fielen in allen Medien positiv aus, Peptonsalzculturen gaben in 12 Stunden die charakteristische Cholerarothreaction. Die Frau lebte von ihrem Manne abgeschlossen; weder vor- noch nachher kam ein weiterer Fall von Cholera in der Stadt Derby zur Beobachtung. Die Wasserversorgung des Hauses, in dem die Frau lebte, ist dieselbe wie in der übrigen Stadt und hatte sie Derby seit langer Zeit nicht verlassen, auch von Aussen keinen Besuch, Kleidungsstücke oder Esswaaren empfangen. Wie gesagt, blieb der Fall der einzige in Derby.

5. In einem südöstlichen Viertel von London (Southwark) verstarb plötzlich nach choleraähnlicher Krankheit ein Mann, über dessen mögliche Ansteckung mit Cholera absolut nichts Positives nach eingehender Untersuchung eruirt werden konnte. Der Fall blieb vereinzelt. Bei der Section zeigte sich das Ileum stark injicirt, sein Inhalt eine braune etwas blutig gefärbte Flüssigkeit; reichlich Epithelflocken, in diesen die Kommabacillen und S-förmige Bacillen in grosser Menge. Peptonsalzculturen ergaben positives Resultat in 12 Stunden, ausgesprochene Cholerarothreaction. Abimpfungen in allen Medien liefern charakteristische Culturen, mit Ausnahme der Gelatinestichculturen. Während die Kommabacillen dieses Falles in der Gelatineplatte typische, aber sehr langsam verflüssigende Colonieen lieferten, bleiben die Stichculturen durch Wochen ohne Verflüssigung, obgleich reges Wachsthum stattfindet. Abimpfungen von den verflüssigenden Colonieen

der Gelatineplatte in neue Gelatinestichculturen liefern gutes Wachsthum, aber keine Verflüssigung. Ich habe von solchen Stichculturen, zwei Monate alt, wiederholt zu verschiedenen Zeiten in der Platte, in der Peptonsalzlösung, auf Agar und in Bouillon abgeimpft, das Resultat war immer dasselbe, nämlich: typische Choleraculturen, die auf Stichculturen übertragen keine Verflüssigung bedingen. Erst nach mehreren Monaten sind Andeutungen der beginnenden Verflüssigung.

In Bezug auf die mikroskopischen Charaktere der gefärbten Deckglaspräparate des Stuhles oder des Darminhaltes der 30 positiven Fälle ist Folgendes zu bemerken: In acht Fällen (darunter obiger Fall in Westminster, London) enthielten die Flocken des Stuhles oder des Ileuminhaltes die Choleravibrionen in Reincultur und in der charakteristischen Anordnung,[1] in sieben anderen Fällen (darunter der Fall in Derby und in der Irrenanstalt Coton Hill Asylum) waren die Kommabacillen in den Flocken reichlich und in charakteristischer Anordnung, aber nicht in Reincultur vorhanden, während in den übrigen 15 Fällen das mikroskopische Bild durchaus nicht charakteristisch war. Wie oben erwähnt wurde, fielen die Culturen in weiteren 25 Fällen negativ aus. In mehreren dieser Fälle waren typische Reiswasserstühle vorhanden, jedoch bestanden die Flocken nicht aus Epithel, sondern aus Leukocyten.

In vorstehender Tabelle sind die culturellen Charaktere der Choleravibrionen der 30 positiven Fälle übersichtlich dargestellt, und es zeigt sich hierin, dass bestimmte culturelle Verschiedenheiten zwischen den den verschiedenen Fällen entstammenden Vibrionen gewiss da sind, und sei noch erwähnt, dass diese Verschiedenheiten sich immer auf Parallelculturen beziehen, die unter genau denselben Bedingungen hergestellt wurden: dritte oder vierte Abimpfung, dieselbe Zusammensetzung der Gelatine und des Agar, dieselbe Kartoffelqualität und dieselbe Milchqualität.

Zur Erläuterung der einzelnen Rubriken dieser Tabelle sei zum Schlusse erwähnt: die Rubrik A bezeichnet die Herkunft der einzelnen Fälle; in Rubrik B ist der Charakter der mikroskopischen Präparate des Stuhles oder Darminhaltes angegeben, sowohl was die Gegenwart der Epithelflocken als auch die Zahl und Anordnung der Kommabacillen in den Flocken betrifft; Rubrik C bezieht sich im Allgemeinen auf den Charakter der Culturen in Peptonsalzlösung, in Bouillon, in der Plattencultur in Gelatine und Agar und in der Stichcultur in Gelatine. Unter Rubrik D ist das Resultat der Reaction nach Zusatz zu den Dunham'schen Peptonsalzculturen (1 Procent Pepton, 0·5 Procent Kochsalz) von wenigen Tropfen reiner Schwefelsäure angeführt;

[1] Koch, Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage. *Diese Zeitschrift.* Bd. XIV. S. 319.

Tabellarische Uebersicht der culturellen Charaktere der

A.	B.	C.	D.
Herkunft der Fälle	Mikroskopische Präparate des Darminhaltes	Allgemeine Charaktere der Culturen	Cholerarothreact
Hull Nr. 1	typisch	positiv	charakteristisch
Grimsby Nr. 1	„	„	„
Grimsby Nr. 2	„	„	„
Hull Nr. 2	„	„	„
Rotherham	„	„	„
*) Westminster (London)	„	„	„
*) Boston	nicht typisch	„	„
*) Gainsborough	„ „	„	„
*) Leicester	typisch	„	„
*) Handsworth	zweifelhaft	„	„
*) Retford	typisch	„	„
*) Fulham (London)	nicht typisch	„	„
*) Kennington (London)	„ „	„	„
Ashbourne	„ „	„	„
*) Croydon	„ „	„	„
*) Derby	typisch	„	„
Accrington	„	„	„
Ilkeston	nicht typisch	„	„
Slingsby	ziemlich typisch	„	„
Yarmouth Nr. 1	typisch	„	„
Rowley Regis	ziemlich typisch	„	„
*) Southwark (London)	nicht typisch, verflüssigt die Gelatine in der Platte langsam, keine Verflüssigung in Stichcultur	„	„
Yarmouth Nr. 2	typisch	„	„
*) Liverpool	nicht typisch	„	„
**) Coton Hill Asylum	ziemlich typisch	„	„
Bierley	typisch	„	„
Doncaster	„	„	„
*) Rawmarsh	„	„	„
Bingley	nicht typisch	„	„
Keighley	zweifelhaft	„	„

30 positiven Fällen in Reincultur gezüchteten Vibrionen.

E.	F.	G.	H.
elatine-Stichcultur	Kartoffelcultur	Milchcultur	Menge der Agarcultur intraperitoneal Tod des Meerschweinchens
üssigt ziemlich rasch, dickes Häutchen	kein Wachsthum bemerkbar nach 14 Tagen	gerinnt nach 11 Tagen	$^1/_6$ einer Cultur
desgl.	gelblich nach 14 Tagen	flüssig „ 14 „	$^1/_5$ „ „
rasch, kein Häutch.	kein Wachsth. n. 14 T.	gerinnt „ 6 „	$^1/_6$—$^1/_4$ „
desgl.	desgl.	„ „ 11 „	$^1/_8$ einer „
H. rasch, dünnes H.	desgl,	flüssig „ 14 „	nicht geprüft
desgl.	desgl.	„ „ 14 „	$^1/_9$ einer Cultur
zieml. rasch, dick. H.	desgl.	„ „ 14 „	nicht geprüft
„ „ kein H.	gelblich nach 14 Tg.	gerinnt „ 5 „	desgl.
wenig rasch, dick. H.	bräunlich „ 5 „	„ „ 5 „	$^1/_8$ einer Cultur
l. rasch, dünnes H.	kein Wachsth. n. 14 „	flüssig „ 14 „	nicht geprüft
ig rasch, dünnes H.	desgl.	gerinnt „ 5 „	desgl.
lich rasch, dickes H.	desgl.	flüssig „ 14 „	$^1/_6$—$^1/_4$
rasch, dünnes H.	desgl.	gerinnt „ 6 „	$^1/_6$—$^1/_4$
langsam, kein H.	desgl.	„ „ 10 „	$^1/_6$—$^1/_4$
rasch, dickes H.	desgl.	„ „ 6 „	nicht geprüft
rasch, kein H.	desgl.	flüssig „ 14 „	$^1/_5$
ngsam, dickes H.	gelblich nach 5 Tagen	„ „ 14 „	$^1/_6$
desgl.	desgl.	„ „ 14 „	nicht geprüft
lich rasch, dickes H.	kein Wachsth. n. 14 Tg.	gerinnt „ 10 „	desgl.
desgl.	desgl.	„ „ 11 „	$^1/_6$
sam, kein Häutchen	desgl.	„ „ 5 „	nicht geprüft
verflüssigt nicht	desgl.	flüssig „ 14 „	$^1/_9$
n, dünnes Häutchen	desgl.	gerinnt „ 11 „	$^1/_8$—$^1/_6$
lich rasch, dickes H.	desgl.	„ „ 5 „	nicht geprüft
ig rasch, dickes H.	gelblich nach 5 Tagen	„ „ 10 „	$^1/_6$
ch, kein Häutchen	kein Wachsth. n. 14 Tg.	„ „ 14 „	nicht geprüft
ch, dünnes Häutchen	desgl.	„ „ 5 „	desgl.
ch, dickes Häutchen	desgl.	„ „ 5 „	desgl.
hr rasch, kein H.	desgl.	„ „ 6 „	desgl.
desgl.	gelblich nach 14 Tagen	„ „ 6 „	$^1/_6$—$^1/_4$

die Peptonsalzculturen hatten 24 Stunden bei 37° C. im Brütofen gestanden. Die letzte Rubrik (H), die noch einer Erklärung bedarf, giebt über das Resultat der intraperitonealen Injection am Meerschweinchen Aufschluss. Die Injection wurde in allen Fällen mit einer Bouillonaufschwemmung der auf der (6 Zoll langen, 2 Zoll breiten) schiefen Agaroberfläche durch 48 Stunden bei 37° C. gewachsenen Cultur ausgeführt. Das Resultat dieser Injectionen war genau dasselbe, wie ich[1] es von verschiedenen Mikroben (Vibrio Finkler, Vibrio Koch, Bacillus prodigiosus, Bacillus coli, Proteus vulgaris) beschrieben habe: Tod der Thiere binnen 20 bis 24 Stunden in Folge von intensiver Peritonitis, reichliches Vorhandensein der Mikroben im peritonealen Exsudate, Vorhandensein derselben im Herzblute.

[1] *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde.* Bd. XIII. Nr. 13.

Ueber Sonnendesinfection.[1]

Von

Prof. **E. von Esmarch.**

Zweifellos sind unsere modernen Desinfectionsapparate jetzt derart eingerichtet, dass sie bei sorgfältiger Bedienung auch Sicheres leisten; sie würden noch vollkommener sein, wenn man in ihnen die sämmtlichen Inventarien eines inficirten Raumes, Krankenzimmers oder dergleichen desinficiren könnte; das ist aber leider, wie bekannt, nicht möglich. Einmal leidet eine Anzahl von Objecten, wie Leder, Pelze durch eine Durchdämpfung derart, dass sie nachher nicht mehr gebraucht werden können, andererseits sind häufig Objecte, welche wohl eine Dampfdesinfection aushalten würden, mit Stoffen der ersten Kategorie so fest verbunden, dass ihre Trennung zu Zwecken isolirter Desinfection nicht angängig ist, so beispielsweise gepolsterte und zugleich fournirte Möbel, festeingebaute Polstersitze in Eisenbahnen u. s. w. — Um diese Gegenstände zu desinficiren ist man vorläufig auf gasige chemisch wirkende Mittel angewiesen, die aber nach damit angestellten Versuchen sich als durchaus nicht immer sicher desinficirend erwiesen haben,[2] oder man wäscht und besprengt dieselben mit flüssigen Desinficientien, Carbol oder Sublimat. Handelt es sich dabei um Körper mit glatter harter Oberfläche aus Holz oder Metall, bei welcher neben der Abtödtung der Infectionskeime noch das mechanische Entfernen derselben bei dem Abreiben oder Waschen hinzukommt, wird man wohl auf einen sicheren Effect rechnen können; anders steht es mit dicken wolligen Stoffen, hier bleibt dieser Effect oft aus, wie durch die folgenden Versuche noch weiter illustrirt werden soll.

---

[1] Eingegangen am 24. Januar 1894.

[2] Eine Ausnahme macht vielleicht das Formalin, welches neuerdings von Lehmann empfohlen worden ist. Siehe *Münchener medicin. Wochenschr.* 1893. Nr. 32.

In neuester Zeit ist nun von verschiedener Seite darauf hingewiesen und durch directe Versuche auch bewiesen, dass wir in der Bestrahlung durch die Sonne ein recht wirksames Mittel zur Abtödtung der Bakterien und gerade der uns hier am meisten interessirenden pathogenen Arten haben. — Duclaux[1] beispielsweise fand, dass einzelne Bakterien durch das Sonnenlicht am Wachsen verhindert und theilweise vernichtet werden; er erklärt daher dieses auch für einen sehr wichtigen Factor zur Reinigung der Luft von Keimen. Arloing[2] wiess nach, dass Milzbrandbacillen durch Sonnenstrahlen getödtet werden, Patella[3] fand dasselbe für Pneumoniebakterien, Santori, Saverio[4] für Typhusbacillen, Staphylococcus aureus, Cholera und Milzbrandbacillen gültig. Durch Koch wissen wir, dass auch Tuberkelbacillen den Sonnenstrahlen nur sehr kurze Zeit widerstehen. Ferner sind hier die Versuche von Fermi und Celli,[5] Minck und Buchner[6] zu erwähnen, aus denen hervorgeht, dass auch in Wasser suspendirte Keime durch Sonnenbestrahlung getödtet werden können. Endlich giebt Raspe[7] an, dass die Sonne zahlreiche Bakterien, auch Sporen auf der Bodenoberfläche und im Wasser tödten oder in ihrer Entwickelung hemmen kann. Hiermit wird die Zahl der diesbezüglichen Beobachtungen und Arbeiten noch nicht erschöpft sein, ich habe aber unter allen auch noch nicht angeführten Veröffentlichungen keine gefunden, in welchen Versuche erwähnt sind, die sich auf die Frage beziehen, ob die Sonne auch zur Desinfection von Stoffen, wie Kleidern, Möbeln, Betten u. s. w. zu gebrauchen ist. Auch in keinem der verschiedenen Lehrbücher der Hygiene, soweit ich weiss, wird der Sonne als eventuelles Desinfectionsmittel gedacht, nur in der kleinen Schrift von Nutall, „Hygienische Maassregeln bei Infectionskrankheiten“ ist der Sonne Erwähnung gethan; es heisst aber daselbst davon: „trotzdem dürfte dieses Mittel in praxi kaum genügen, da es nur auf die alleroberflächlichste Schicht der inficirten Gegenstände wirkt.“

Dagegen herrscht in Laienkreisen vielfach der Brauch, Kleider und Betten, besonders von Kranken und Verstorbenen zu sonnen; möglicherweise stammt diese Sitte noch aus dem Alterthum, wo es, wie Paul Bert[8] angiebt, eine eigene Heliotherapie gab, der sich neuerdings auch

---

[1] *Rev. scientifique.* Bd. I. p. 161.
[2] *Compt. rend.* 1885.
[3] *Ann. dell' istit. d'igiene di Roma.* I. 1.
[4] *Ebenda.* II. 2.
[5] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XII. Nr. 18.
[6] *Ebenda.* Bd. XI u. XII.
[7] *Dissertation.* Schwerin 1891.
[8] *Rev. scientifique.* 1878. Nr. 42.

italienische Aerzte wieder zugewendet haben sollen. Vielfach werden allerdings die Sachen auch wohl nur in der Sonne exponirt in dem Gedanken, dass dadurch das Lüften befördert und schlechte Gerüche aus ihnen schneller entfernt werden.

Immerhin schien es mir der Mühe werth, einmal festzustellen, ob es thatsächlich nicht gelingt durch Einwirkung der Sonnenstrahlen auf und in den verschiedenen Stoffen haftende pathogene Keime zu tödten. Boubnoff[1] hat nachgewiesen, dass die chemisch wirksamen Strahlen der Sonne in der That mehr oder weniger tief in die Stoffe eindringen, ja sogar dieselben, wenn sie nicht zu dicht sind, durchdringen können; so war jedenfalls an und für sich die Erwartung, dass sich in gleicher Weise auch ein desinficirender Einfluss zeigen würde, nicht von der Hand zu weisen.

Um für die Praxis verwerthbare Resultate zu erhalten, wurden nur solche Stoffe zu den Versuchen genommen, welche häufiger zur Desinfection kommen, wie Möbelüberzüge, Bettkissen mit verschiedenem Inhalt, vor Allem dann auch Felle, da diese ja in keinem Falle der Dampfdesinfection zugängig sind. Die Bakterien, von denen nur die pathogenen berücksichtigt wurden, kamen meist als Reinculturen zur Anwendung, mehrfach wurde auch mikrokokkenhaltiger Eiter, um die natürlichen Verhältnisse möglichst nachzuahmen, direct benutzt. Die betreffenden Stoffe wurden mit den Bakterien imprägnirt und kamen dann entweder sofort oder, nachdem sie mehr oder weniger lange vorher getrocknet hatten, in die Sonne. Vor der Exposition wurde stets eine Probe der imprägnirten Parthie entnommen und auf Agar oder in Gelatine vertheilt, um sicher zu gehen, dass auch wirklich die Bakterien noch lebensfähig waren; in gleicher Weise wurde dann verfahren, nachdem die Sonne eine bestimmte Zeit eingewirkt hatte. Das Nähere, die einzelnen Versuche besonders Betreffende, mag bei der folgenden Aufzählung derselben Erwähnung finden.

Für die ersten Versuche wurden einfache Stoffproben, Leinen, Baumwolle, Wolle und Tuch genommen, theilweise in mehrfacher Lage übereinander. Um das Darauffallen von Keimen aus der Luft während der Sonnenexposition möglichst zu vermeiden, wurden die Proben in eine kleine Kiste gethan, die oben mit einer Glasscheibe abgedeckt und seitlich mit Ventilationsöffnungen versehen war und so einem Treibhaus im Kleinen glich; es zeigte sich aber bald, dass in dem Kasten trotz der Ventilationsöffnungen die Temperatur wesentlich höher stieg, als ausserhalb in der Sonne, wie die Temperaturangaben in der ersten Tabelle es deutlich machen. Das in der Kiste in dunkles Tuch eingewickelte Thermometer stieg sogar um über 30° höher, als das frei auf der Glasscheibe der Kiste liegende.

[1] *Archiv für Hygiene.* Bd. X. S. 335 ff.

Tabelle I.

Nr.	Bakterienart	Imprägnirter Stoff	In der Sonne exponirt Std. 0	1	2	3	4	6	8	10	Bemerkungen
1	Staphyloc. pyog. aur.	fein. Leinen, oberst. Schicht	+		±			–		–	Die Bakterien wurden vor der Sonnenexposition erst 15 Stunden an den Stoffen angetrocknet. Die ersten 6 Stunden wurde am 13./V. 1893 bei ganz heiterem Wetter, die folgenden 4 Stunden am 14./V. 93 bei ebensolchem Wetter exponirt.
2	„	dicke weisse Wolle	+		+			+		–	
3	„	grobes Leinen	+		–			–		–	
4	„	weisse Baumwolle	+		±			–		–	
5	„	dunkles Tuch	+		+			+		+	
6	„	Bouilloncultur	+		+			–		–	
7	Cholerabacillen	grob. Leinen, oberst. Schicht	+	–	–	–					Direct nach der Durchtränkung wird der Stoff exponirt am 15./V. 93. Sonne zuletzt zeitweise durch leichten Wolkenschleier abgeschwächt.
8	„	desgl. zweite Schicht	+	–	–	–					
9	„	desgl. vierte Schicht	+	–	–	–					
10	„	Bouilloncultur	+	+	+	+					
11	Typhusbacillen	grob. Leinen, oberst. Schicht	+		–			–			Direct nach der Durchtränkung in die Sonne am 16./V. 1893. Sonne ganz vorübergehend durch kleine Wolken beschattet.
12	„	desgl. zweite Schicht	+		–			–			
13	„	desgl. vierte Schicht	+		–			–			
14	„	Bouilloncultur	+		+			±			
15	Typhusbacillen	grobes Leinen, ob. Schicht	+	–			–		–		Bakterien 24 Stunden an den Stoffen angetrocknet, am 18./V. 93 bei ganz klarem Wetter exponirt.
	„	desgl. zweite Schicht		–			–		–		
	„	desgl. vierte Schicht		–			–		–		
16	„	weisse Wolle, ob. Schicht	+	–			–		–		Ein Max.-Thermometer zeigte nach 1 Stunde Besonnung in vierfach weisse Wolle eingewickelt $51\frac{1}{2}^0$ C.
	„	desgl. zweite Schicht		±			–		–		
	„	desgl. vierte Schicht		+			–		–		
17	„	schwarzes Tuch, ob. Schicht	+	+			±		–		In zweifach schwarzes Tuch gewickelt 65° C.
	„	desgl. zweite Schicht		+			±		±		Ohne Einwickelung $51\frac{1}{2}^0$ C., im Freien aufgehängt nur 32° C.
	„	desgl. vierte Schicht		+			±		±		
18	„	Bouilloncultur	+	+			–		–		
19	Staph. pyog. aureus	Graues Kaninchenfell, oberflächliche Haare	+		+			–			Bakterien 24 Stunden am Fell angetrocknet, exponirt am 29./V. 1893. Wetter heiter, einmal kurz Sonne verdeckt, $\frac{1}{4}$ Stunde.
		Haare in der Tiefe	+		+						

+ = Wachsthum, – = abgestorben, ± = deutliche Abnahme der Colonieen.

Es wurden daher in den späteren Versuchen, mit Ausnahme der in Tabelle 2 angeführten, die betreffenden Objecte stets ganz frei in der Sonne auf einem Rasenplatz exponirt, nachdem nachgewiesen war, dass die hohe Temperatur in der Kiste zum schnelleren Absterben der Culturen in der That beitrug. Die Anfangs gehegte Befürchtung, dass die Luftkeime es erschweren würden, wieder Reinculturen von den geimpften Stellen aus zu erhalten, erwies sich als unbegründet; die Zahl der Verunreinigungen war in allen Fällen nur sehr gering und es darf mit Sicherheit behauptet werden, dass, wo pathogene Keime noch lebensfähig in den Stoffen enthalten waren, diese auch später durch das Culturverfahren nachgewiesen worden sind.

Aus den Versuchen Tab. I ist schon deutlich zu ersehen, dass den Sonnenstrahlen in der That eine nicht unbedeutende Wirkung zukommt, soweit sie oberflächliche Schichten treffen, dass diese Wirkung aber sehr schnell abnimmt, sobald die Bakterien durch darüberliegende Stofflagen geschützt werden; dunkle Stoffe schützen bei weitem mehr, wie helle, es wird daher der erwärmenden Kraft der Sonne eine verhältnissmässig untergeordnete Rolle bei der Abtödtung der Bakterien zuzuschreiben sein. Dass die Cholerabacillen auch in tieferen Schichten so bald zu Grunde gehen, ist nicht wunderbar, da wir wissen, dass für sie schon ein einfaches Austrocknen genügt, um sie in kurzer Zeit zu tödten.

Die in der zweiten Tabelle aufgezählten Versuche sollten zunächst dazu dienen, nachzuweisen, ob die Erwärmung bei der Besonnung einen wesentlichen Factor für die Abtödtung der Bakterien bildet; es wurden daher zur selben Zeit und unter sonst gleichen Bedingungen Stoffproben in den Glaskasten und ausserhalb desselben exponirt. Ein Einfluss der höheren Temperatur in den Versuchen Nr. 25 und 26 ist in der That zu erkennen, immerhin aber kann derselbe nicht gross sein, denn in allen anderen Versuchen macht er sich nicht bemerkbar. Im übrigen zeigt sich wieder dasselbe wie in Tabelle I. Die obersten Schichten heller und dünner Stoffe sind einer Sonnendesinfection wohl zugängig, in den tieferen Schichten findet letztere aber nicht statt, und bei den Kissen schützt schon der einfache Leinenüberzug. Diese Kissen waren vorher im Dampf sterilisirt worden und sodann wurden kleine imprägnirte Proben von Rosshaar, Seegras und Federn direct unter den zu besonnenden Leinenbezug untergeschoben.

Auch Tabelle III und IV liefert im Wesentlichen wieder denselben Beweis, wie I und II. Eine Abtödtung der Bakterien erfolgte nur in Nr. 33 bis 35 und 44 bis 47. Im ersteren Falle ist dies Resultat möglicher Weise zum Theil dadurch erreicht, dass die Diphtheriebakterien bei Beginn der Exposition noch nicht vollkommen angetrocknet waren. Die

Tabelle II.

Nr.	Bakterienart	Imprägnirter Stoff	in der Sonne expon. Std. 0	2	4	6	7	Bemerkungen
20	Abscesseiter, reich an Streptococc. pyogenes	grobes Leinen, oberste Schicht	+	—		—		Der dünne rahmartige Eiter wurde an den Stoffen vor der Exposition 24 Std. angetrocknet.
	„	desgl. zweite Schicht	+	—		—		Die Exposition fand am 30./V. 93 bei ganz klarem Wetter statt u. bis auf Nr. 24 im Freien, wo das Max.-Thermometer bis auf 31° C. stieg.
	„	desgl. vierte Schicht	+			+		
21	„	weisse Wolle, oberst. Schicht	+	+		−		Zweimal war die Sonne ganz kurz durch dünne Wolken bedeckt.
	„	desgl. zweite Schicht	+	+		+		
	„	desgl. vierte Schicht	+	+		+		
22	„	dunkles Tuch, ob. Schicht	+	±		±		
	„	desgl. zweite Schicht	+			+		
	„	desgl. dritte Schicht	+			+		
23	„	Kaninchenfell, oberflächlich	+	+		+		
	„	desgl. in der Tiefe	+			+		
24	„	desgl. oberflächlich	+			+		Im Kasten unter Glas exponirt.
	„	desgl. in der Tiefe	+			+		Maxim.-Thermometer 52° C.
25	Staphyloc. pyogenes aureus in Bouillon gezüchtet	graues Kaninchenfell oberflächlich	+	+			+	Bakterien vor der Exposition 24 Std. angetrockn. Frei exponirt. Maxim.-Thermometer 25°.
	„	desgl. tiefe Schicht	+	+			+	
26	„	desgl. oberflächlich	+	±			−	Im Kasten unter Glas exponirt Max.-Th. 58°.
	„	desgl. tiefe Schicht	+	±			±	Expos. am 3./VI. 93 bei ganz heiterem Wetter.
27	Streptokokkeneiter	Leinenkissen gefüllt mit Rosshaar	+			+		Der Eiter war wieder 24 Stunden angetrocknet. Exponirt frei am 3./VI. 1893.
	„	desgl.	+			+		„ im Glaskasten.
28	„	desgl. mit Seegras	+			+		„ frei.
	„	desgl.	+			+		„ im Glaskasten.
29	„	desgl. mit Federn	+			+		„ frei.
	„	desgl.	+			+		„ im Glaskasten.

Tabelle III.

Nr.	Bakterienart	Imprägnirter Stoff	in der Sonne expon. Std. 0	3	5	6	7	Bemerkungen
30	Diphtherieagarcultur	feine Leinwand, ob. Schicht	+	—				Die Diphtheriebacillen wurden eine Stunde trocknen gelassen auf den Stoffen, dann exponirt. Am 5./VI. 93 Wetter ganz klar. Max.-Therm. 39° C.
	„	desgl. vierte Schicht	+	+				
31	„	weisser Wollstoff	+	+				
32	„	dunkles Tuch	+	+				
33	Diphtheriebouilloncultur	Leinen, oberste Schicht	+		—			
	„	desgl. dritte Schicht	+		—			
34	„	weisser Wollstoff, oberste Schicht	+		—			Die Diphtheriebacillen werden 2 Stunden trocknen gelassen auf den Stoffen, dann exponirt bei ganz heiterem Wetter am 6./VI. 93. Max.-Therm. 28° C.
	„	desgl. dritte Schicht	+		—			
35	„	dunkles Tuch, oberste Schicht	+		—			
	„	desgl. dritte Schicht	+		—			
36	Typhusbouilloncultur	Rosshaarkissen	+			+		Bakterien 24 Stunden an den Stoffen angetrocknet, darauf in die Leinwandbezüge gesteckt u. exponirt. Am 7./VI. 93 ganz klares Wetter. Maxim.-Thermometer 44°.
37	„	Seegraskissen	+			+		
38	„	Federkissen	+			+		
39	„	Wattekissen	+			+		
40	Diphtherieagarcultur	Rosshaarkissen	+				+	Bakterien 48 Stunden angetrocknet, dann in die Bezüge gesteckt und exponirt am 10./VI. 93 Sonne kurze Zeit durch Wolken bedeckt. Max.-Therm. 40°.
41	„	Seegraskissen	+				+	
42	„	Federkissen	+				+	
43	„	Wattekissen	+				—	

Cholerabacillen erwiesen sich wieder als am wenigsten widerstandsfähig; es entspricht das, wie schon oben erwähnt, ja auch unserer sonstigen Erfahrung. In den vier Stunden der Exposition waren sie vollkommen ausgetrocknet und wären wohl schon aus dem Grunde allein abgestorben gewesen. Bei den Typhusbacillen macht es anscheinend keinen Unterschied, ob sie in feuchtem oder trockenem Zustande exponirt werden, wie aus den Versuchen Nr. 36 bis 39 und 48 bis 51 ersichtlich ist.

Da nach den vorliegenden Erfahrungen eine Sonneneinwirkung selbst von 8 bis 10stündiger Dauer recht unbefriedigende Resultate ergeben hatte, wurde nunmehr noch versucht, ob sich durch eine längere Exposition an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen nicht mehr erreichen lässt.

In der That zeigt sich (Tab. V), dass bei einer solchen tagelangen Sonnenbestrahlung der Diphtheriebacillus im Innern der Kissen zu Grunde geht, während er in der Tiefe des Schafpelzes, geschützt durch die wolligen Haare, noch nach 39 Stunden Sonne am Leben ist. Die Eiterkokken in den Kissen sowohl wie im Fell werden dagegen auch durch noch weit längere Besonnung in keiner Weise geschädigt; selbst am Ende des fünften Expositionstages entwickelten sich aus sämmtlichen Proben zahlreiche Staphylokokkencolonieen. Dabei sei noch bemerkt, dass stets nur die wirkliche Besonnungszeit gerechnet ist, und selbst, wenn die Sonne nur für ganz kurze Zeit durch Wolken verdeckt war, dies in Abzug gebracht wurde.

Es folgt nunmehr noch eine kurze Versuchsreihe (Tab. VI), bei welcher verschiedene Möbelstoffe in Anwendung kamen; diese Stoffe sind ja an und für sich wohl im Dampf desinficirbar, ohne zu leiden, sind aber häufig mit geleimten und fournirten Holzmöbeln derartig fest verbunden, dass ein Einbringen derselben ohne Weiteres in den Desinfectionsapparat nicht angängig erscheint und man demnach gezwungen ist, zu flüssigen Desinfectionsmitteln zu greifen, was dann wiederum nicht selten eine Schädigung der Stoffe zur Folge hat. Es wäre demnach als Gewinn zu betrachten, wenn man die Sonne die desinficirende Rolle könnte übernehmen lassen; die bisher angeführten Versuche waren allerdings ja nicht sehr ermuthigend und so war denn auch, wie Tabelle VI zeigt, das Resultat der folgenden, ein nur wenig befriedigendes.

Ich glaube aus den vorliegenden Versuchen geht zur Genüge hervor, dass wir in der Sonnenbestrahlung ein brauchbares Desinfectionsmittel für die Praxis nicht besitzen; der Werth eines solchen liegt ja vor Allem in der Sicherheit seiner Wirkung und dies vermissen wir eben gerade bei der Sonne.

Wenn wir auch annehmen können, dass häufig die pathogenen Keime nur ganz oberflächlich auf den Effecten und Möbeln abgelagert sind, wie beispielsweise wohl meist bei der Diphtherie, und dass in solchen Fällen

Tabelle IV.

Nr.	Bakterienart	Imprägnirter Stoff	in der Sonne expon. Std. 0	2	4	7	9	Bemerkungen
44	Cholerabouilloncultur m. neutral. dünnen Fäces vermischt	Rosshaarkissen	+		—			Die imprägnirten Stoffe kamen frisch und nass in die Kissenbezüge und wurden gleich exponirt am 17./VI. 93. Wetter warm und still. Max.-Therm. 50°. Sonne zuletzt öfter leicht verschleiert.
45	„	Seegraskissen	+		—			
46	„	Federkissen	+		—			
47	„	Wattekissen	+		—			
48	Typhusbouilloncultur m. neutral. dünnen Fäces vermischt	Rosshaarkissen	+		+		+	Wie Nr. 44—47.
49	„	Seegraskissen	+		+			
50	„	Federkissen	+		+			
51	„	Wattekissen	+		+		+	
52	Abscesseiter mit Staphyloc. pyogenes aureus	graues Kaninchenfell in der Tiefe an den Haarwurzeln imprägn.	+			+		Eiter 48 Stunden am Fell getrocknet, exponirt am 19./VI. 1893. Sonnig. Max.-Therm. 46° C.

Tabelle V.

Nr.	Bakterienart	Imprägnirter Stoff	In der Sonne exponirt Stunden 0	9	13	16	20	23	25	29	39	46	54	Bemerkungen
53	Abscesseiter mit Staphyl. pyog. albus	graues Kaninchenfell, Haarwurzeln	+			+			+		+	+	+	Der Sonne exponirt am 8., 9., 10., 11., 12. Juli. Stets heiteres warm. Wetter.
54	„	Rosshaarkissen	+			+			+		+	+	+	
55	„	Wattekissen	+			+			+		+	+	+	
56	Diphtherieagarcultur	schwarzer Schafpelz, Haarwurzeln	+	+				ver-unreinigt		ver-unreinigt	+			Exponirt am 10., 11., 12., 13. Juli.
57	Diphth.-Bouilloncultur	Rosshaarkissen	+		+		+			—				Wie oben exponirt. Maxim.-Therm. zwischen 35 bis 51° an den einzelnen Tagen.
58	„	Seegraskissen	+		+		+			—				
59	„	Federkissen	+		+		+			verunrein.				
60	„	Wattekissen	+		+		+			—				

Nr.	Bakterienart	Imprägnirter Stoff	In der Sonne exponirt 0 Std.	12 Std.	Bemerkungen
61	Staph. pyog. aureus-Agarcultur	rother Möbelrips, Hinterseite imprägnirt	+	+	Bakterien vor der Exposition 24 Stunden angetrocknet, am 3. und 4. August 1893 exponirt.
62	desgl.	kurzborstiger, farbiger Möbelplüsch	+	+	Wetter heiter. Maxim.-Therm. 41 und 37°.
63	Diphtherieagarcultur	desgl.	+	—	Die Sonne war während der Expositionszeit einige Male durch Wolken verdeckt, diese Zeit ist nicht mit in die 12 Stunden eingerechnet worden.
64	Staph. pyog. aureus-Agarcultur	dicker, wolliger, bunter Möbelstoff	+	+	
65	Diphtherieagarcultur	desgl.	+	verunrein.	

Tabelle VII.

Nr.	Bakterienart	Imprägnirter Stoff	Controle	Besprayung m. Carbols. 2 Proc.	5 Proc.	Bemerkungen
66	Abscesseiter mit Staph. pyog. aureus	kurzborstiger, farbiger Möbelplüsch	+	—		Der Bakterieneiter war zuerst vollkommen i. d. Stoffen eingetrocknet und dann diese besprayt worden. 18 Stunden nach dem Besprayen, nachdem die Stoffe wieder vollkommen getrocknet waren, wurden Proben entnommen.
67	„	dicker, wollener, bunter Möbelstoff	+	+		
68	„	schwarzer Schafpelz	+	+		
69	Staph. pyog. aureus-Agarcultur	Wattekissen mit rothem Leinenbezug	+	+		wie oben.
70	Diphtherieagarcultur	rother, borst. Möbelplüsch	+	—		
71	„	schwarzer Schafpelz	+	±		
72	Staphyl. pyog. aureus-Agarcultur	rother Möbelrips, Hinterseite imprägnirt	+		—	Wie oben.
73	„	lockerer, langborstiger, olivfarbiger Plüsch,	+		—	Ein ganz gleicher Versuch mit Diphtheriebacillen hatte dasselbe Resultat.
74	„	dicker, woll., farb. Möbelstoff	+		—	
75	Abscesseiter mit Staphyl. pyog. aureus	graues Kaninchenfell	+		+	7 Stunden nach dem Besprayen werden Proben entnommen. Fell noch feucht.
76	Abscesseiter mit Streptoc. pyogenes	desgl.	+		+	
77	Staphyloc. aureus-Eiter	schwarzer Schafpelz	+		+	48 Stunden nach dem Besprayen werden Proben entnommen. Fell wieder trocken.

es genügen wird, die Sonne auf die Stoffe einige Stunden einwirken zu lassen, um sicher die Desinfection herbeizuführen, werden wir auch ebenso häufig erwarten können, dass die Bakterien tiefer in die Objecte eingedrungen sind, so z. B. wenn Typhus und Choleradejectionen in die Betten hinein entleert sind, und da lässt dann die Sonne allerdings mehr oder weniger vollkommen im Stich. Es wird nun also in diesen Fällen, wenn eine Dampfdesinfection aus einem oder dem anderen Grunde nicht möglich ist, vorläufig nichts anderes übrig bleiben, als wie bisher üblich zu verfahren, d. h. die Objecte durch Besprayen mit einer Desinfectionsflüssigkeit, in den weitaus meisten Fällen wohl Carbol, zu desinficiren suchen. Allgemein wird ja auch angenommen, dass man hiermit zum Ziele kommt, obgleich, soweit mir bekannt, auch nach dieser Richtung hin auf beweisende Experimente gestützte Untersuchungen noch nicht angestellt oder wenigstens nicht veröffentlicht sind. Bei glatten harten Stoffen wird man, wie Eingangs bereits erwähnt, schon nach den Erfahrungen über Desinfection der Zimmerwände, auf eine Desinfection wohl rechnen können, ob dies aber auch für dicke, namentlich wollige Stoffe zutrifft, ist doch zum mindesten a priori fraglich; jedenfalls schien es mir werth, der Sache noch durch einige weitere Versuche etwas genauer auf den Grund zu gehen.

Es wurde zu dem Zweck, genau wie bei den Besonnungsversuchen Abscesseiter in Möbelstoffen, in Kissen und an Fellen angetrocknet und sodann mit zwei, bezw. mit 5 procentiger Carbolsäurelösung tüchtig abgesprayt und zwar in allen Fällen so stark, dass die Oberfläche der Objecte vollkommen durchnässt war und die Flüssigkeit von den letzteren reichlich abtropfte.

Die Versuche (Tab. II) zeigen deutlich, dass auch die Carbolsäure in diesem Falle im Stich lässt, die 2 procentige Lösung scheint sogar die Sonnenwirkung nicht merklich zu übertreffen, die 5 procentige hat wenigstens bei den Möbelstoffen und Kissen ihre Schuldigkeit gethan, die Felle aber sind nicht desinficirt worden. — Es ist das eigentlich eine recht traurige Erfahrung, denn es beweist, dass aus der chemischen Abtheilung unserer modernen Desinfectionsanstalten doch manchmal wohl noch etwas zurückgeliefert werden wird, an dem noch infectiöses Material haftet, und dass unser Vertrauen auf die Sicherheit der bisher üblichen Methode der chemischen Desinfection nicht so ganz berechtigt ist. Jedenfalls werden wir gut thun, weiter zu suchen nach anderen Mitteln und Methoden, die uns in den Stand setzen, auch Objecte, welche einer Dampfdesinfection nicht unterworfen werden können, auf möglichst einfache und schonende Weise zu desinficiren.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]

Studien zur Choleraätiologie.[1]

Von

Prof. **R. Pfeiffer,**
Vorsteher der wissenschaftlichen Abtheilung im Institut für Infectionskrankheiten.

Die Choleraätiologie, welche durch die Epidemieen der beiden letzten Jahre ein ganz besonderes praktisches und wissenschaftliches Interesse gewonnen hat, ist in neuerer Zeit der Gegenstand einer Unzahl von wissenschaftlichen Arbeiten geworden, die aber merkwürdiger Weise vielfach zu ganz entgegengesetzten Resultaten geführt haben. Um diese häufig nur scheinbaren Differenzen aufzuklären, habe ich in Gemeinschaft mit den Herren Dr. Issaeff, Dr. Zenthoefer und Dr. Kolle eine grosse Reihe von Untersuchungen angestellt. Ich habe dabei die Freude gehabt, dass durch diese Arbeiten meine früheren Angaben über das Choleragift und über die Choleraimmunität zwar mannigfache Erweiterungen, in keiner Weise aber Widerlegungen erfahren haben. Wenn ich schon früher in diesen verwickelten Fragen das Richtige getroffen habe, so verdanke ich dies dem Einflusse meines hochverehrten Lehrers Robert Koch, dem ich an dieser Stelle meinen wärmsten Dank aussprechen möchte.

In meiner Arbeit über das Choleragift war ich zu folgenden Resultaten gelangt. In den Leibern der Choleravibrionen sind Giftsubstanzen enthalten, welche, in den gewöhnlichen Culturmedien fast unlöslich, im Körper der als Versuchsthiere benutzten Meerschweinchen nach dem Zugrundegehen der injicirten Bakterien frei werden und dann auf die Centren der Circulation und Temperaturregulirung lähmend wirken. Diese Giftstoffe

---

[1] Eingegangen am 20. Januar 1894.

sind in ungewöhnlichem Grade labil. Nach ihrer Zerstörung durch thermische oder chemische Eingriffe bleiben secundäre Giftkörper zurück, die in ihrer physiologischen Wirkung den primären Toxinen sehr ähnlich sich verhalten, aber erst in vielfach höherer Dosis denselben toxischen Effect hervorzurufen vermögen. Diese secundären Toxinen sind relativ sehr resistente Substanzen, die sogar stundenlanges Kochen vertragen.

Gegen diese Ansichten sind von verschiedenen Seiten schwer wiegende Bedenken geltend gemacht worden. Man kann die Gegner meiner Auffassung in zwei Gruppen theilen, in solche, welche sogar die Existenz der von mir behaupteten Choleragifte leugnen, und in solche, welche ihre Realität zugeben, jedoch ihre Specifität und Bedeutung für den Choleraprocess des Menschen verneinen.

Zu der ersten Kategorie gehören meines Wissens allein Gruber und Wiener. In ihrer sehr ausführlichen und lesenswerthen Arbeit[1] bestätigen die Genannten zunächst meine Angaben über die auffälligen Krankheitserscheinungen, die man bei Meerschweinchen nach intraperitonealer Injection der Choleravibrionen beobachtet, nehmen aber an, dass diese Symptome durch eine Infection ausgelöst werden. Sie gelangten folgerichtig zu dieser Auffassung, weil sie regelmässig bei den Sectionen ihrer Versuchsthiere massenhaft lebende Vibrionen nicht allein im Peritoneum, sondern auch im Blute vorfanden, ferner weil es ihnen nicht gelingen wollte, mit abgetödteten Choleraculturen selbst in sehr grossen Mengen ähnliche Krankheitserscheinungen hervorzurufen, wie mit dem lebenden Virus. Beide Autoren sind in ihrem Ideenkreise so befangen, dass der absolute Widerspruch, in den sie mit meinen eigenen Untersuchungsresultaten gerathen, sie gar nicht beirrt, und ihnen keinen Augenblick der Gedanke kommt, ob nicht die zwischen uns bestehenden Differenzen auf Verschiedenheiten in den Versuchsbedingungen zurückzuführen sind. Offenbar nehmen sie im Stillen an, dass ich das Opfer einer groben Täuschung geworden bin und die Anwesenheit der Vibrionen einfach übersehen habe. Es ist das allerdings eine etwas ungewöhnliche Form, über wissenschaftliche Streitfragen zur Tagesordnung überzugehen, indem man bei dem Gegner Fehler voraussetzt, die selbst einem Anfänger in der Bakteriologie nicht zu verzeihen wären. In meiner Arbeit mit A. Wassermann[2] habe ich gezeigt, dass man durch genaue Dosirung der Choleraculturen es vollständig in der Hand hat, die Meerschweinchen sterben zu lassen, wie Gruber und Wiener, mit massenhaften Vibrionen in der Bauchhöhle und selbst im Blut, oder, wie ich es beschrieben habe,

[1] *Archiv für Hygiene.* Bd. XV. S. 241 ff.

[2] Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. *Diese Zeitschrift.* Bd. XIV. S. 46 ff.

mit bacillenarmem, oder sogar sterilem Peritonealexsudat. Der Zweck meiner Untersuchungen über das Choleragift war aber, bei dem Thier Verhältnisse künstlich zu schaffen, die mit den beim Menschen im Stadium algidum zu beobachtenden Zuständen die grösstmögliche Aehnlichkeit hatten. Die Choleraasphyktischen sterben nun nicht an Ueberschwemmung des Körpers mit den lebenden Bakterien, also nicht an einer Allgemeininfection, sondern an der Resorption der toxischen Producte des Kommabacillus vom Darmcanal aus. So suchte ich entsprechende Processe beim Thiere hervorzubringen, wo die Bacillen nur local bleiben und trotzdem zum Tode führende Allgemeinvergiftungen auslösen.

Im Uebrigen ist der ganze Streit, ob Infection, ob Intoxication, ein recht müssiger. Bei jeder Bakterienkrankheit gehen beide Vorgänge Hand in Hand. Beim Milzbrand der Mäuse, dem Prototyp einer reinen Infection, müssen toxische Effecte vorhanden sein, umgekehrt ist auch der Tetanus, das Urbild der Bakterienvergiftung, an local bleibende Lebensäusserungen der Tetanusbacillen geknüpft. So können, was ich stets selbst hervorgehoben habe, die in das Peritoneum des Meerschweinchens injicirten Cholerabakterien anfänglich eine unter Umständen erhebliche Vermehrung erfahren, bis sich die bakterienfeindlichen Einflüsse des Organismus mehr und mehr geltend machen. Aber die Bedeutung der Frage, ob Intoxication oder Infection, liegt, wie Gruber und Wiener richtig bemerken, auf ganz anderem Gebiete. Sie steht und fällt mit der Annahme, dass im Organismus des Meerschweinchens durch die Lebensthätigkeit der Cholerabakterien Giftstoffe ganz besonderer Art entstehen, vielleicht durch anaërobiotische Spaltungen des Körpereiweisses nach Hüppe, die in unseren gewöhnlichen Agar- oder Bouillonculturen nicht vorkommen und die naturgemäss auch fehlen, wenn ich abgetödtete Agarculturen den Thieren einverleibe.

Ich werde im Folgenden zu beweisen suchen, dass diese Hypothese von Gruber und Wiener unberechtigt ist.

Zunächst muss ich von Neuem gegen Gruber und Wiener behaupten, dass die mit Chloroform abgetödteten Choleraculturen vom Peritoneum aus genau das gleiche Vergiftungsbild hervorrufen, wie das lebende Virus. Allerdings muss man die Dosis höher wählen, weil die lebend injicirten Bakterien zunächst sich vermehren, also ein Plus von giftigen Leibessubstanzen bilden, welches unter Umständen sehr erheblich sein kann.

Nach zahlreichen Versuchen von mir, A. Wassermann und Issaeff liegt bei intraperitonealer Injection die tödtliche Dosis der durch Chloroform sterilisirten sonst unveränderten Agarculturen zwischen $2^1/_2$ bis 5 ^{mg} pro 100 ^{grm} Meerschweinchen.

Nach diesen Ergebnissen ist nicht zu leugnen, dass die an die Bakterienleiber gebundenen Choleragiftstoffe bei den toxischen Effecten, die nach Einbringung der lebenden Cultur in die Bauchhöhle des Meerschweinchens entstehen, mit betheiligt sind, da, wie ich bewiesen habe, ein totales oder partielles Absterben der Vibrionen regelmässig stattfindet. Aber damit ist die Frage noch keineswegs entschieden, ob nicht daneben ein gewisser, vielleicht sehr bedeutender Theil der Giftwirkung auf die Lebensthätigkeit der Cholerabacillen zu beziehen ist. Es heisst deshalb in der Arbeit von R. Pfeiffer und A. Wassermann: „Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität", S. 49: „Es erscheint dabei ganz unwesentlich, ob man sich vorstellt, dass dieses Toxin, welches unzweifelhaft in der Leibessubstanz der Vibrionen enthalten ist, erst nach dem Absterben der giftigen Bakterienzelle frei wird, oder ob die Bakterien schon im Leben das als integrirenden Bestandtheil ihres Körpers gebildete Gift secerniren können."

Inzwischen habe ich zahlreiche Beobachtungen gesammelt, welche für meine ursprüngliche Auffassung sprechen.

Injicirt man nämlich eine starke Dosis, etwa eine Oese, der lebenden Cholerabakterien in das Peritoneum von hochgradig gegen Cholera immunisirten Meerschweinchen, so sieht man in einer grossen Zahl von Fällen ein abnorm frühes Auftreten schwerer Vergiftungssymptome. Die Körpertemperatur sinkt rapide und kann schon nach Ablauf einer Stunde bis auf 33° C. und weniger gefallen sein. Aber dieser Vergiftungssturm ist in der Regel von kurzer Dauer. Nach 2 bis 3 Stunden geht die Körpertemperatur wieder in die Höhe und erreicht rasch den Normalwerth, während die Thiere sich auch im übrigen erholen. Untersucht man den Verlauf der Erscheinungen, die sich dabei im Peritoneum abspielen, indem man von Zeit zu Zeit mit feinen Glascapillaren nach Issaeff Tröpfchen des Peritonealexsudates hervorholt, so constatirt man stets ein äusserst rapides Zugrundegehen der Vibrionen, die schaarenweise in Leukocyten eingebettet sind und dort unter Bildung kleiner kokkenartiger Kügelchen zerfallen. Schon nach 1 bis 2 Stunden können sämmtliche Kommabacillen vernichtet sein. — Ganz anders verhalten sich bei der gleichen Virusdosis normale Meerschweinchen. Hier ist als erste Wirkung der Vibrioneninjection gewöhnlich ein deutlich fieberhaftes Reactionsstadium zu constatiren, welches erst nach 3 bis 4 Stunden von einem zum Tode führenden Collaps mit intensivem Temperatursturz abgelöst wird. Man hat also die höchst auffällige Erscheinung, dass die immunisirten Thiere, in welchen die Bakterien enorm rasch zu Grunde gehen, intensive und rapid auftretende Intoxicationssymptome zeigen, während die normalen Thiere, in deren Peritoneum die Cholerabakterien

zunächst eine Zeit lang üppig gedeihen, viel später vergiftet werden. Wäre die toxische Wirkung wesentlich an den Vegetationsprocess der Cholerabakterien im Thierkörper geknüpft, so würde ein derartiges Verhalten fast unerklärlich sein.

Da nach diesen Resultaten bei hochimmunen Meerschweinchen die primäre Vermehrung der intraperitoneal injicirten Choleravibrionen so gut wie ganz in Wegfall kommt, so muss die letale Dosis der lebenden und der mit Chloroform abgetödteten Culturen für diese Thiere nahezu die gleiche sein. Der Thierversuch beweist in der That die Richtigkeit dieser Voraussetzung.[1]

Gruber und Wiener könnten nun einwenden, dass die bei immunisirten Thieren gefundenen Thatsachen doch nicht ohne Weiteres übertragbar seien auf die bei normalen Meerschweinchen vorliegenden Zustände. Dieser Einwurf kann aber nicht erhoben werden gegen die folgenden Versuche, denen ich daher eine besondere Beweiskraft beilegen möchte.

Injicirt man die lebenden Cholerabakterien in die Blutbahn normaler Meerschweinchen, besonders in die Carotis, so überzeugt man sich, dass schon nach Ablauf weniger Minuten die ganz überwiegende Mehrzahl der Vibrionen zu Grunde gegangen ist. Tödtet man zum Beispiel ein so behandeltes Thier eine Viertelstunde nach der Injection, so hat man die grösste Mühe, in Ausstrichpräparaten aus Herzblut, von Milz, Lunge, Leber, Gehirn und Knochenmark auch nur ganz vereinzelte Kommabacillen aufzufinden. Die näheren Details sind in der nachfolgenden Kolle'schen Arbeit angeführt, auf die ich an dieser Stelle verweise. Dem raschen Zugrundegehen der Vibrionen entspricht ein höchst rapide auftretendes typisches Vergiftungsbild, welches Zug um Zug identisch ist mit demjenigen Symptomencomplex, welcher nach intraperitonealer Injection an hochimmunen Meerschweinchen hervortritt. Nach dem eben Ausgeführten leicht verständlich ist die Thatsache, dass bei Injection in die Blutbahn normaler Meerschweinchen die letale Dosis der lebenden Bakterien nur wenig geringer ist, als die der mit Chloroform sterilisirten Culturen.[2]

Es ist durch diese Untersuchungen, wie ich glaube, einwandsfrei bewiesen, dass die Vergiftungserscheinungen, die durch die Einführung lebender Choleravibrionen in den Organismus der Meerschweinchen ausgelöst werden, in der That durch die Resorption toxischer Substanzen bedingt sind, welche nicht durch die active Thätigkeit dieser Bakterien aus

[1] Vgl. R. Pfeiffer und A. Wassermann, a. a. O., S. 44 und Issaeff.

[2] Von der Blutbahn (carotis) ist für 100 grm Meerschweinchen $^1/_2$ mg lebender und ca. $^3/_4$ mg durch 10 Minuten lange Einwirkung von Chloroformdämpfen abgetödteter Choleraagarcultur die Dosis letalis.

dem Körpereiweiss abgespalten werden, sondern aus dem Protoplasma der zu Grunde gehenden Mikroorganismen zur Resorption gelangen. In wie weit diese beim Meerschweinchen gewonnenen Ergebnisse auf den menschlichen Choleraprocess übertragbar sind, wird später zu untersuchen sein.

Auf einem etwas anderen Standpunkt wie Gruber und Wiener stehen Scholl und Hüppe. Hüppe giebt zu, dass die Cholerabakterien an sich giftig sind, leugnet aber, dass diese giftigen Stoffe der Bakterienleiber bei der Entstehung der menschlichen Choleraerkrankung eine Rolle spielen. Er nimmt an, dass das specifische Choleragift durch die Lebensthätigkeit der Koch'schen Bacillen im Dünndarm des Menschen aus genuinem Eiweiss unter dem Einfluss der anaërobiotischen Lebensweise abgespalten wird. Die Hauptstütze dieser Hypothese wird gebildet durch die viel genannten Scholl'schen Versuche über die Giftproduction der Cholerabacillen im Hühnerei.

Schon früher hatte ich darauf aufmerksam gemacht, dass ein Theil der von Scholl beschriebenen toxischen Effecte als Schwefelwasserstoffvergiftung aufzufassen ist, eine Ansicht, der auch Gruber und Wiener sich anschliessen. Die letzteren Autoren fanden ferner, dass Extracte, welche aus nichtinficirten Eiern nach der Scholl'schen Methode hergestellt wurden, dieselben Vergiftungssymptome hervorriefen, welche von Scholl als charakteristisch für die Choleraeiculturen beschrieben waren. Doch möchte ich an dieser Stelle zunächst gewisse Differenzen aufklären, die zwischen den Angaben Scholl's, Gruber's und Hammerl's über das Verhalten der Choleraeiculturen einerseits und meinen eigenen Erfahrungen anderseits bestehen.

Scholl findet bei seinen Eiculturen das Eiweiss in eine graugelbe, flüssige Masse verwandelt, der Eidotter ist grünschwarz und mehr weniger geronnen. Das ganze Ei riecht nach Schwefelwasserstoff, der in so grossen Mengen im Ei enthalten ist, dass er sogar eine Art von Ueberdruck erzeugt. Hammerl berichtet übereinstimmende Resultate, während Gruber und Wiener zwar die Verfärbung des Dotters in einer Zahl von Fällen gefunden haben, aber die Production solcher H_2S-Mengen, dass sich der Schwefelwasserstoff durch den Geruch verräth, leugnen. Da meine eigenen Eiculturen sich wesentlich anders verhielten, bat ich Hrn. Dr. Zenthoefer, auf dessen Arbeit ich verweise, das culturelle Verhalten der Cholerabakterien im Hühnerei einer nochmaligen sorgfältigen Nachprüfung zu unterziehen. Es hat sich aus Zenthoefer's Versuchen ergeben, dass die Hühnereier ein sehr ungeeignetes Material für die Züchtung der Koch'schen Vibrionen darstellen und dass überraschend oft trotz aller antiseptischen Cautelen Verunreinigungen der Culturen auftreten. In allen Fällen, wo es gelungen war, thatsächlich Reinculturen der Cholerabakterien

zu erhalten, zeigten die Eier ein übereinstimmendes Verhalten. Schwärzliche Verfärbung der Schale war nicht bemerkbar, das Eiweiss war verflüssigt, leicht trübe, der Dotter schön gelb, wie in der Norm, öfters halbfest. Schwefelwasserstoff war weder durch den Geruch, noch durch Bleipapier nachweisbar.[1] Alle Eier dagegen, welche die von Scholl und Hammerl angegebenen Merkmale aufweisen, waren durch fremde Bakterienarten verunreinigt, die zum Theil anaërob waren und auf Gelatineplatten nicht zum Auskeimen gelangten. Wenn Hüppe also als Beweis für die Reinheit seiner Choleraeiculturen sich darauf stützt, dass in den daraus angelegten Gelatineplatten ausschliesslich Choleracolonieen gewachsen seien, so dürfte bei dem jetzigen Stand der Frage diese Art des Beweises wohl nicht mehr überzeugend erscheinen. Es liegt vielmehr der Verdacht vor, dass die Scholl'schen Choleraeiculturen sämmtlich verunreinigt gewesen sind, und dass die angeblichen „specifischen Choleratoxine" gerade der Wirkung der neben den Cholerabakterien vorhandenen und die Eifäulniss bedingenden Bakterienarten ihre Entstehung verdanken. So lange dieser Einwand nicht widerlegt ist, ist den Scholl-Hüppe'schen Deductionen gegenüber ein hoher Grad von Skepsis wohl angebracht.

Während nach diesen Ergebnissen und nach den Gruber-Wiener'schen Resultaten Hüppe's Choleratoxine in einem recht eigenthümlichen Lichte erscheinen und sich bei näherem Zusehen in Nichts verflüchtigen, ist die Realität der in den Kommabacillen enthaltenen Giftstoffe nicht zu leugnen. Hüppe hilft sich über diese unangenehme Situation mit der Behauptung hinweg, das ist nicht das wahre Choleragift, das sind proteolytische Fermente, mit anderen Bakterienarten und sogar mit unorganisirten Fermenten kann ich ganz dasselbe erreichen. Klein und Sobernheim schliessen sich dieser Hüppe'schen Vorstellung an und leugnen mit ihm die Specifität der im Bakterienkörper enthaltenen Choleratoxine. — Sie sagen mir mit ihren Einwürfen wenig Neues. Schon bei Drucklegung meiner Untersuchungen über das Choleragift wusste ich, dass andere Vibrionen scheinbar das gleiche Vergiftungsbild hervorbringen können, wenn sie in die Bauchhöhle des Meerschweinchens injicirt werden. Vom Bacterium coli, vom Bac. typhi wurde es bald darauf im Institut für Infectionskrankheiten gleichfalls nachgewiesen. Wir werden jetzt die Bedeutung dieser Einwürfe zu prüfen haben.

[1] Die toxischen Wirkungen derartiger Eiculturen auf Meerschweinchen waren bei intraperitonealer Injection nach allen Richtungen hin identisch mit den bekannten Vergiftungserscheinungen, welche nach Einverleibung von gewöhnlichen Agar- oder Bouillonculturen der Cholerabacillen auftreten. Von der Anwesenheit besonderer, nur im Ei entstehender Toxine war nichts zu merken.

Ich will mich zunächst selbst auf den Hüppe-Klein-Sobernheim'schen Standpunkt stellen. Es sei zugegeben, dass alle Bakterienarten, oder doch wenigstens ein grosser Theil derselben, in ihrer Leibessubstanz ein und denselben Giftstoff enthalten, der auf die Centren der Circulation und Temperaturregulirung lähmend wirkt. Ich habe im Vorhergehenden mich bemüht, darzulegen, dass diese Vergiftung nur unter ganz besonderen Verhältnissen eintreten kann, wenn nämlich auf einem Ruck erhebliche Mengen von Bakterien im Contact mit dem lebenden Gewebe zu Grunde gehen. Solche Verhältnisse kann ich künstlich sehr leicht schaffen, indem ich beliebige Quantitäten der betreffenden Bakterienarten Meerschweinchen oder anderen Versuchsthieren in den Leib spritze. Aber spontan sind in der Regel nur die Cholerabakterien im Darm des Menschen im Stande, die complicirten Bedingungen zu erfüllen, welche für die plötzliche Resorption grosser Mengen des Bakterienkörpertoxins nothwendig sind. Ich sagte absichtlich „in der Regel", denn ausnahmsweise können vielleicht auch andere, bisher noch wenig studirte Bakterienarten die eben geschilderten Bedingungen realisiren. Es entstehen dann Krankheitssymptome, welche mit denen der echten Cholera die allergrösste Aehnlichkeit besitzen und als Cholera nostras den Klinikern und Pathologen längst bekannt sind. So hatten in dem von Beck beschriebenem Falle dicke Streptokokken vom Darm aus in den Körper eindringend ein typisches, rasch zum Tode führendes Stadium algidum hervorgerufen.

Es würde demnach in meiner Auffassungsweise des Choleraprocesses nichts geändert, auch wenn ich mich voll auf den gegnerischen Standpunkt stellen und die Specifität der Choleratoxine preisgeben wollte. An ihre Stelle hätte die Specifität der pathogenen Wirkung der Cholerabakterien auf den Darmtractus des Menschen zu treten. Wir werden indess später sehen, dass gewichtige Bedenken einer Identificirung der giftigen Zellstoffe der Koch'schen Bacillen mit den scheinbar gleichwirkenden anderer Bakterienarten entgegenstehen, und dass die von Klein-Sobernheim gebrachten Beweise der strengeren Kritik nicht Stich halten.

Zunächst ist jedoch die Frage zu erörtern, was wir über die Bedingungen wissen, welche zum Eintritt der Choleraintoxication des Stadium algidum gehören.

An erster Stelle ist hier hervorzuheben, dass das Krankheitsbild, welches man nach einer Cholerainfection der Meerschweinchen per os nach der Koch'schen Methode erhält, in allen Zügen identisch ist mit den Vergiftungserscheinungen, die nach intraperitonealen Injectionen zu beobachten sind. Wir sehen dieselbe, nur etwas später auftretende Er-

niedrigung der Körpertemperatur, dieselbe Muskelschwäche und Prostration der Thiere. Der Schluss liegt demnach sehr nahe, dass vom Darm aus die gleichen Giftstoffe wirksam werden, welche im Peritoneum den toxischen Effect vermitteln, nämlich die giftigen Zellstoffe der Choleravibrionen. Sehr beweisend für diese Annahme ist eine Beobachtung von Sobernheim, die wir, Kolle und ich, nach eigenen Versuchen bestätigen können. Der Koch'sche Versuch gelingt nämlich auch mit abgetödteten Choleraculturen, also unter Verhältnissen, wo von activer Lebensthätigkeit der pathogenen Mikroorganismen keine Rede sein kann.

Robert Koch hatte gefunden, dass die Cholerainfection von Meerschweinchen per os nur dann positiv ausfällt, wenn gleichzeitig eine tüchtige Dosis Opiumtinctur in die Bauchhöhle injicirt wird, oder wenn man nach Nicati und Rietsch durch einen operativen Eingriff, z. B. durch Unterbindung des Gallenganges, durch Zerren und Quetschen des Darmes eine Reizung des Bauchfelles erzeugt. Bisher hat man diese Thatsache allgemein auf die hierdurch erzielte Ruhigstellung der dünnen Därme bezogen, welche den Cholerabakterien Zeit giebt, sich einzunisten und ihre pathogenen Wirkungen zu entfalten. Das ist sicherlich richtig, doch möchte ich glauben, dass daneben die durch diese Eingriffe gesetzte Läsion der Darmwandung und speciell des Darmepithels auch eine gewisse Rolle spielt. Es erscheint mir bedeutungsvoll, dass man bei Sectionen von Meerschweinchen, die dem Koch'schen Versuch erlegen sind, regelmässig das Epithel des Dünndarmes nekrotisch findet und ich muss von meinem Standpunkte aus gerade die Zerstörung der schützenden epithelialen Schicht als conditio sine qua non betrachten für die Entstehung der Choleraintoxikation, weil sie den Contact grosser Mengen lebender oder todter Bacillen (in Sobernheim's Versuchen) mit dem Körpergewebe vermittelt, welcher zur raschen Resorption der giftigen Zellstoffe Veranlassung bietet.

Wie verhält sich der Darm des Menschen? Auch hier ist es in allen Epidemieen den Pathologen aufgefallen, dass regelmässig bei der Section typischer Cholerafälle eine sehr bedeutende Desquamation des Dünndarmepithels besonders an den Zotten, die ihres Epithelüberzuges vollständig entkleidet sein können, vorhanden war. Von manchen Seiten hat man das für eine cadaveröse Erscheinung erklären wollen. Aber auch bei sehr früh nach dem Tode ausgeführten Sectionen hat man die Epitheldestruction gefunden. Daraus ist doch wohl zu schliessen, dass im Leben zum mindesten eine sehr erhebliche Schädigung des Darmepithels vorhanden war. Damit sind aber auch beim Menschen dieselben Vorbedingungen realisirt, welche beim Meerschweinchen für die Entstehung der Choleravergiftung sich erforderlich erwiesen. Die resorbirten Choleratoxine erzeugen wie beim Meerschweinchen Temperaturherabsetzung,

Lähmung der Circulation, allgemeine Muskelschwäche und partielle Muskelkrämpfe, also gerade die Symptome, welche für das Stadium algidum charakteristisch sind. Und zudem haben wir einen directen Beweis dafür, dass diese Substanzen thatsächlich in den Kreislauf gelangen, in der specifischen Veränderung des Blutes, welche in gewissen Stadien der Cholerareconvalescenz gefunden wird.

Der Mensch ist nun die einzige Thierspecies (sit venia verbo), bei welcher die Cholerabacillen ohne sonstige schädigende Eingriffe das Darmepithel zu zerstören vermögen. Deswegen ist die Cholera ein trauriges Vorrecht des Menschen. Aber zum Glück sind auch bei der Menschenspecies nicht alle Individuen für diese als localen Infectionsprocess aufzufassende Epithelinvasion empfänglich.[1] Bei solchen Individuen, deren Epithel dem Andringen der Koch'schen Bacillen Stand hält, können dieselben in ungeheuren Mengen, fast in Reincultur, im Darmlumen vorhanden sein, ohne die Erscheinungen des Stadium algidum auszulösen. So erklären sich die leichten Cholerafälle, zu denen auch der

---

[1] Von den ätiologisch bisher genauer studirten Krankheiten des Menschen bietet vor allem die Influenza bemerkenswerthe Analogieen mit der Cholera. Auch bei der Influenza handelt es sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle um eine Epithelinfection, die allerdings in den Luftwegen sich abspielt. Man findet die specifischen Bacillen auf und zwischen den Flimmerzellen, die unter der Einwirkung dieser Mikroorganismen eine mikroskopisch wohl nachweisbare bis zur Nekrotisirung fortschreitende Schädigung erfahren. In das unter dem Epithel liegende Bindegewebe und in die Blutbahn dringen die Influenzabacillen für gewöhnlich ebensowenig ein, wie die Cholerabacillen nach den klassischen Untersuchungen R. Koch's. Bei beiden Infectionskrankheiten entstehen die Allgemeinerscheinungen durch Resorption specifischer Toxine.

Ich betone die hier hervorgehobenen Analogieen zwischen Cholera und Influenza, denen andererseits einschneidende Differenzen gegenüberstehen, um zu zeigen, dass meine Auffassung der Cholera, so fremdartig sie zunächst auch erscheinen mag, doch nicht unvermittelt den sonstigen Thatsachen der menschlichen Pathologie gegenübersteht.

An diese theoretischen Erörterungen schliessen sich wichtige praktische Consequenzen für unser therapeutisches Handeln. Die Therapie der Cholera ist bisher vielfach von der Idee ausgegangen, dass die Anwesenheit und Vermehrung der Koch'schen Bacillen im Darmlumen das schädigende Agens sei. Auf dieser Annahme basiren beispielsweise die Vorschläge Hüppe's und Cantanni's, die durch Salol oder durch Tanninlösungen den Inhalt der dünnen Därme desinficiren wollen. Wenn aber die Anwesenheit der Cholerabakterien im Darmlumen für den Körper relativ gleichgültig ist, die Gefahr erst durch eine Infection des Darmepithels heraufbeschworen wird, dann wird man bei jedem therapeutischen Eingriff wohlweislich zu erwägen haben, ob man durch die daraus etwa resultirende Schädigung der Darmepithelien, statt dem Patienten zu helfen, nicht geradezu Unheil anrichtet.

berühmte Selbstversuch Pettenkofer's zu rechnen ist. Andererseits verstehen wir jetzt, weshalb in Cholerazeiten jeder Diätfehler gefährlich ist, weil er die Widerstandsfähigkeit des Darmepithels herabsetzt.

Der letzte Grund für diese merkwürdige Resistenz des Darmepithels ist noch in tiefes Dunkel gehüllt. Es muss uns zunächst genügen, zu wissen, dass die Cholera auch in dieser Hinsicht keine Ausnahmestellung einnimmt, sondern dass bei allen anderen Bakterienkrankheiten sich analoge Verhältnisse finden. Nicht jeder Mensch, der sich beispielsweise mit Milzbrand inficirt, erliegt dieser Infection, die meisten kommen mit einem localen Carbunkel davon. Weshalb das so ist, entzieht sich zur Zeit noch unserem Verständniss. Falsch aber ist es, wenn Jemand, um sein Nichtwissen zu verschleiern, in's Blaue hinein Hypothesen baut, die jeder thatsächlichen Grundlage entbehren. Eine solche Hypothese ist die berühmte diblastische Choleratheorie Buchner's, die nichts weiter darstellt, als den letzten Versuch, der Gleichung Pettenkofer's mit den drei Unbekannten ein modernes Gewand überzuwerfen. Buchner muss, wenn er folgerichtig denken wollte, nicht allein für die Cholera, sondern für jede andere Bakterienkrankheit gleichfalls eine diblastische Ursache hypostasiren, um zu erklären, weshalb die specifischen Bacillen bald sehr leichte, bald schwere oder sogar tödtliche Erkrankungen hervorrufen. Ich glaube aber, dass Buchner selbst vor dieser Consequenz erschreckt zurückweichen wird.

Auf etwa der gleichen Stufe, wie Buchner's diblastische Theorie, steht die Emmerich'sche Vorstellung, nach welcher die Symptome des Stadium algidum durch eine Nitritvergiftung erzeugt werden. Auch Emmerich ist bisher ausser Stande gewesen, seine überraschende Entdeckung durch unanfechtbare Beweise zu stützen. Die Nitrite gehören zu den chemisch sehr gut charakterisirten Substanzen, ihr Vorhandensein lässt sich auch in den stärksten Verdünnungen mit grosser Sicherheit erkennen. Ich habe mir die grösste Mühe gegeben, in dem Bauchhöhlenexsudat der mit Cholera intraperitoneal inficirten Meerschweinchen, oder in dem Dünndarminhalt bei der Infection per os nach Koch's Methode Nitrite nachzuweisen. Obwohl ich mich dabei des Rathes und der Hülfe eines gewiss competenten Chemikers, des Hrn. Proskauer, zu erfreuen hatte, habe ich doch nur negative Resultate gehabt. Um dem Einwand zu begegnen, dass die Nitrite zwar in einem bestimmten Krankheitsmoment vorhanden waren, aber im Augenblick der Untersuchung wieder verschwunden seien, habe ich die Thiere in allen Stadien der künstlichen Choleraintoxikation durch Nackenschlag getödtet und die oben genannten Körperflüssigkeiten sofortiger chemischer Analyse unterworfen. Ich will an dieser Stelle nicht näher auf die Nitrittheorie, die übrigens schon von G. Klemperer einer

vernichtenden Kritik unterzogen worden ist, eingehen und verweise auf meine früheren Choleraarbeiten, deren Resultate mit den Vorstellungen der Herren Emmerich und Tsaboi wenig harmoniren.

Es ist mir aufgefallen, dass in fast allen neueren Arbeiten über das Choleragift meine Angaben über die leichte Zerstörbarkeit der in den Vibrionen enthaltenen primären Toxine im Gegensatz zu den sehr widerstandsfähigen secundären Giftstoffen ausser Acht gelassen worden ist. Nur Gamaleia kommt in seiner sehr beachtenswerthen Arbeit „Sur les poisons du Choléra“ [1] zu nahe verwandten Resultaten. Ich muss an dieser Stelle hervorheben, dass ich meine früheren Behauptungen nach zahlreichen Versuchen von mir und Issaeff durchaus aufrecht erhalte. Sogar das Chloroform schädigt bei längerer Einwirkung (nach 6 bis 7 Stunden) in sehr merkbarer Weise den toxischen Effect der damit desinficirten Choleraculturen. Durch Trocknen der Culturen wird ihre Giftwirkung wesentlich verringert und zwar um so stärker, je länger und intensiver der Trocknungsprocess gehandhabt wird.

Dieses chemische Verhalten der primären Choleratoxine ist sehr bemerkenswerth und macht es klar, weshalb die vergiftende Wirkung auf den Thier- und Menschenorganismus von so rasch vorübergehender Natur ist. Innerhalb 24 Stunden entscheidet sich in der Regel das Schicksal der Versuchsthiere. Sie sind dann entweder erlegen oder haben sich von den stürmisch einsetzenden Intoxicationssymptomen wieder vollständig erholt. Wie ganz anders verhält sich das heimtückische Diphtheriegift, welches noch nach Wochen unter vorschreitender Abmagerung und schleichend auftretenden Lähmungen seine Opfer fordert.

Nur durch die Annahme einer raschen Giftzerstörung oder Giftausscheidung erklärlich ist die Thatsache, dass die vergiftende Dosis der mit Chloroform abgetödteten Culturen sehr verschieden ist je nach dem Wege, auf welchem sie dem Meerschweinchenorganismus einverleibt werden. Vom Subcutangewebe aus bedürfen wir das vielfache der vom Bauchfell aus letal wirkenden Dosis, um den gleichen Effect zu erzielen. Von der Blutbahn tödten dagegen erheblich geringere Quantitäten.

Nun erfolgt die Resorption naturgemäss am raschesten von der Blutbahn, am langsamsten von der Haut, während die Bauchhöhle in Bezug auf die Resorptionsgeschwindigkeit mitten inne steht. Wenn das Choleragift sich im Körper längere Zeit in wirksamer Form erhalten könnte, so müsste der Endeffect bei derselben Quantität stets derselbe sein, ganz gleichgültig wie rasch, oder wie langsam die Resorption statt hat, indem

[1] *Archive de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique.* 1892. T. IV. p. 173 ff.

schliesslich nach kürzerer oder längerer Zeit doch die gesammte Giftmenge in die Blutbahn und von dort an die dafür empfänglichen Centren gelangen würde. So ist es nach Ehrlich's Mittheilungen bei dem Schlangengift; das Choleragift verhält sich aber total anders. Eine Anhäufung desselben in der Blutbahn ist demnach nicht anzunehmen. Es ähnelt in dieser Hinsicht dem Curare, welches bei der langsamen Resorption vom Darmcanal aus keine Vergiftungssymptome erzeugt, weil es sehr schnell aus dem Köper entfernt wird und deshalb niemals die zur Intoxication erforderliche Concentration im Kreislauf zu erreichen vermag.

Ebenso wenig wie die Frage nach der Natur des Choleragiftes hat die Erkenntniss des Wesens der Choleraimmunität durch die zahlreichen neueren Choleraarbeiten eine wesentliche Förderung erfahren. In meinen mit A. Wassermann publicirten Untersuchungen wurde bewiesen, dass immunisirte Meerschweinchen gegen das Choleratoxin keine grössere Resistenz besitzen, wie die Controlthiere, dass ferner das so wirksame Serum von Menschen, welche sich in gewissen Stadien der Cholerareconvalescenz befinden, weder im Reagensglase das Choleragift beeinflusst, noch die damit vorbehandelten Versuchsthiere giftfest macht. Die Immunität machte sich nur geltend den lebenden Choleravibrionen gegenüber dadurch, dass diese im Contact mit dem immunen Körpergewebe unvergleichlich schneller absterben als bei den normalen Meerschweinchen. Wir fanden, dass hierbei ganz offenbar phagocytäre Processe eine bedeutsame Rolle spielten, hüteten uns aber, wie wir sehen werden, mit gutem Recht, Choleraimmunität mit Phagocytose einfach zu indentificiren.

Trotz dieser unzweideutigen und leicht zu constatirenden Verhältnisse haben fast alle, welche über die Choleraimmunität geschrieben haben (und ihre Zahl ist nicht klein), an dem bekannten Schema sich festgeklammert, und antitoxische Functionen angenommen; nur Sobernheim macht nach dieser Hinsicht eine rühmliche Ausnahme.

Inzwischen sind die Untersuchungen über die Natur der Choleraimmunität von uns unverdrossen fortgesetzt worden und haben zu sehr merkwürdigen Ergebnissen geführt, deren Hauptresultate ich im Folgenden erörtern möchte.

Zunächst ist eine wichtige Frage zu behandeln, die Frage nach der normalen Virulenz der Cholerabakterien. Ich hatte früher (1888) in Gemeinschaft mit Nocht in Nachprüfung der bekannten Gamaleia'schen Angaben an Tauben Versuche gemacht, und es hatte sich diese Thierspecies damals gegen Cholera in hohem Grade refractär gezeigt. Ich konnte mir nicht verhehlen, dass gegen diese Versuche ein wohl begründeter Einwand möglich war. Wir hatten damals alte, lange Zeit im Laboratorium fortgezüchtete Choleraculturen benutzt, deren Virulenz vielleicht

eine sehr erhebliche Einbusse erlitten hatte. Als mir daher nach Beginn der jetzigen Choleraepidemie Gelegenheit in reichem Maasse geboten wurde, völlig frische, eben aus dem Choleradarm gezüchtete Culturen zu erhalten, habe ich die Virulenzprüfungen in grossem Umfange wieder aufgenommen. Meine Untersuchungen erstrecken sich über eine beträchtliche Anzahl von Culturen, die theils im Institut für Infectionskrankheiten aus den aus allen Theilen des deutschen Reiches uns zugesandten Dejecten und Leichentheilen gezüchtet sind, oder die aus Hamburg, Stettin, von der Weichsel, aus Paris u. s. w. uns zugegangen waren. Es waren darunter die schwersten Fälle von Cholera sicca, aber auch ganz leichte Choleradiarrhöen vertreten.

Die Prüfung wurde stets in folgender Weise vorgenommen: Zunächst wurde für Meerschweinchen von mittlerem Gewicht die Dosis letalis minima bei intraperitonealer Injection in Bruchtheilen einer und derselben Oese, die zwischen 3 und 4 mg Culturmasse fasste, bestimmt. Dann erhielt ein Meerschweinchen je nach der Grösse $^1/_2$ bis 1 Oese mit Bouillon aufgeschwemmt subcutan und einem zweiten Meerschweinchen wurde eine Oese in Substanz in eine kleine Hauttasche eingeführt. (Selbstverständlich beziehen sich alle Angaben auf frische, 20 Stunden alte Agarculturen). Ferner wurde einer Taube 1 Oese in Substanz in eine Wunde des Brustmuskels eingerieben.

Bei diesen Versuchen zeigten die Choleraculturen, gleichgültig ob sie von den schwersten rasch tödtlich verlaufenden Cholerafällen oder von leichten infectiösen Durchfällen stammten, ein merkwürdig übereinstimmendes Verhalten. Die Dosis letalis minima vom Peritoneum aus betrug stets Bruchtheile einer Oese, meist genügten schon $^1/_6$, $^1/_8$ Oese um das Meerschweinchen zu tödten. Dagegen reagirten die subcutan geimpften Meerschweinchen nur mit Fieber, das innerhalb weniger Stunden sich abspielte, die Tauben blieben am Leben.[1]

Nur 3 Culturen habe ich gefunden, die in der angegebenen Dosis vom Subcutangewebe aus die Meerschweinchen tödteten und gelegentlich auch bei den Tauben den letalen Ausgang herbeiführten. Die eine derselben war mir von Herrn Professor Weichselbaum gütigst übersandt worden, die zweite hatte ich aus dem Institut Pasteur erhalten und die dritte war im vorigen Frühjahr aus einem sehr leicht verlaufenen Hamburger Fall gezüchtet worden.

---

[1] Nach meinen im Jahre 1888 mit dem Vibrio Metschnikowi gewonnenen Erfahrungen tödtete im Gegensatz dazu dieser Vibrio die Tauben sicher unter dem Bilde der Vibrionensepticämie, wenn der Brustmuskel mit der inficirten Nadelspitze auch nur geritzt wurde.

Eine derartige hohe Virulenz für unsere Versuchsthiere ist bei den Choleraculturen also eine Abnormität, eine seltene Ausnahme und ich würde mich nicht wundern, wenn es sich schliesslich herausstellen sollte, dass es in diesen Fällen sich gar nicht um echte Choleraculturen gehandelt hat.

Die genaueste Kenntniss und Berücksichtigung der pathogenen Wirkungen der typischen Choleraculturen ist besonders wichtig, wenn es sich um die Identificirung von Reinculturen handelt, die aus dem Wasser gezüchtet sind. In solchen Fällen ist im Institut für Infectionskrankheiten nur dann die Diagnose „Cholerabacillen" ausgesprochen worden, wenn sämmtliche überhaupt bekannten culturellen und biologischen Merkmale mit dem Verhalten der aus charakteristischen Cholerafällen frisch gezüchteten Culturen nach jeder Richtung als übereinstimmend befunden wurden.

Ich habe oben angegeben, dass die Vernichtung der in das Meerschweinchenperitoneum injicirten Cholerabakterien von einer sehr ausgesprochenen Phagocytose begleitet ist. Die Annahme lag unter diesen Verhältnissen sehr nahe, dass jede irgendwie erzeugte Anhäufung von Leukocyten im Cavum peritonei das Zugrundegehen der Vibrionen beschleunigen und dadurch den Thieren eine Art von Schutz verleihen würde. Nachdem vorläufige Versuche mich über die Richtigkeit dieser Vorstellung orientirt hatten, bat ich Hern. Dr. Issaeff, dieser Frage näher zu treten. Aus den sehr zahlreichen und zuverlässigen Beobachtungen Issaeff's geht nun Folgendes hervor: Man kann durch Vorbehandlung mit allen möglichen Substanzen die Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Injection solcher Dosen lebender Cholerabacillen schützen, welche die Controlthiere unfehlbar und rapid tödten. Mit Serum von gesunden Menschen und Thieren, mit Bouillon, mit Harn, mit Nucleinsäurelösungen, mit Tuberculin, ja unerwarteter Weise sogar mit physiologischer Kochsalzlösung sind schützende Effecte, die zum Theil sehr ausgesprochen sind, zu erzielen. Alle diese Substanzen haben die gemeinsame Eigenschaft, bei den damit vorbehandelten Meerschweinchen eine locale, im Peritoneum sich abspielende, oder auch eine allgemeine Leukocytose zu erzeugen. Die Resistenz gegen die Cholerainjection ist am grössten in dem Moment, wo die Leukocytose ihren Höhepunkt erreicht und sie nimmt wieder ab und verschwindet in demselben Maasse, wie die Zellreaction des Organismus nur Norm zurückkehrt. Nach 4 bis 5 Tagen ist dementsprechend von der nach 24 Stunden so deutlichen Schutzwirkung in der Regel nichts mehr zu spüren.

Man darf diese vorübergehende auf Phagocytose beruhende Resistenz nicht werwechseln mit wahrer Choleraimmunität, wie solche durch die

Vorbehandlung mit den lebenden Choleravibrionen oder mit Derivaten ihrer Culturen bei Meerschweinchen leicht zu Stande kommt. Die echte Choleraimmunität ist nicht vorübergehender, sondern dauernder Natur. Noch nach 3 bis 4 Monaten zeigten derartige Meerschweinchen ihre anfängliche Resistenz gegen die lebenden Koch'schen Vibrionen. Das ist eine bedeutungsvolle Thatsache, die darauf hindeutet, dass nicht vorübergehende Zustandsänderungen, sondern dauernde specifische Umstimmungen des gesammten Organismus unter dem Einflusse der Präventivimpfung mit Cholera sich entwickelt haben. Den directen Beweis für diese Annahme liefert uns die merkwürdige Veränderung des Blutes, die in bestimmten Stadien der Choleraimmunität zu beobachten ist, und die zuerst von Lazarus an dem Serum von Cholerareconvalescenten festgestellt wurde.

Sehr geringe Mengen (wenige Milligramme) derartigen Serums genügen, um bei Meerschweinchen den ausgesprochensten Schutz gegen die intraperitoneale Einverleibung des Choleravirus hervorzurufen. Den Versuchen von Lazarus, Wassermann und Anderen haftete jedoch ein Versuchsfehler an, der die immunisirende Wirkung des Serum's viel zu hoch erscheinen liess. Sie hatten die Verdünnungsflüssigkeit, mit welcher gemischt das Serum intraperitoneal injicirt wurde, für völlig indifferent gehalten, was sie aber nicht ist, da sie nach Issaeff's Beobachtungen für sich allein sehr merkliche schützende Effecte erzeugt, die bei der Berechnung der Immunisirungswerthes des Blutes durchaus berücksichtigt und in Abzug gebracht werden müssen. Damit erledigt sich auch eine sonst ganz räthselhafte Thatsache, die A. Wassermann und mir bei unseren Versuchen mit dem immunisirenden Serum aufgefallen war. Wir hatten nämlich gefunden, dass dasselbe Serum, welches vom Peritoneum aus noch in Dosen von $^1/_{40}$ bis $^1/_{100}$ mg wirksam schien, vom Subcutangewebe aus erst in Dosen von mindestens 5 mg bis 1 cg einen deutlich schützenden Effect entfaltete. Unter Berücksichtigung der nöthigen Correcturen wird dieser Unterschied sehr viel geringer; das Verhältniss der schützenden Dosen vom Subcutangewebe und vom Peritoneum aus, welches nach früheren Versuchen 1 : 200 bis 1 : 500 betrug, sinkt auf 1 : 10.

Ueber den Zeitpunkt, wo diese immunisirenden Eigenschaften des Serums hervortreten, ferner über deren Dauer ist bisher Folgendes ermittelt worden. Beim Menschen werden die ersten Andeutungen der specifischen Blutveränderung etwa 14 Tage bis 3 Wochen nach Beginn der Choleraerkrankung merkbar. Der Höhepunkt wird erreicht gegen die vierte bis fünfte Woche, dann beginnt eine ziemlich rasche Abnahme, so dass 2 bis 3 Monate später das Blut wieder durchaus zum normalen Verhalten zurückgekehrt ist. Eine sehr beweisende Beobachtung konnte ich

an mir selbst anstellen, als ich im Juni vorigen Jahres durch eine Laboratoriumsinfection an einem mittelschweren aber auffällig lang sich hinziehenden Cholerafalle erkrankte; vier Wochen nach Beginn der Krankheit genügte die subcutane Injection von 5 mg meines Serums, um die Meerschweinchen eine für die Controlthiere absolut tödtliche Dosis glatt überstehen zu lassen. Vier Wochen darauf war diese specifische Wirkung des Blutes schon sehr viel geringer, nach weiteren vier Wochen war sie spurlos geschwunden.

Ganz ähnliche Resultate erhielt ich, als ich in Gemeinschaft mit A. Wassermann Ende Mai das Blut einer grossen Zahl von Insassen der Nietlebener Irrenanstalt prüfte, die im Januar oder Februar schwere Choleraerkrankungen durchgemacht hatten. Nur in einem Falle fanden sich noch Andeutungen einer immunisirenden Wirkung, bei den übrigen waren die specifischen Substanzen schon wieder völlig aus dem Blut verschwunden.

Für das immunisirte Meerschweinchen ist Issaeff zu nahe verwandten Resultaten gelangt.

Es ist nun bemerkenswerth, dass Meerschweinchen zu einer Zeit, wo ihr Blut die schützende Eigenschaft wieder verloren hat, doch noch gegen das Choleravirus immun gefunden werden. Es ist demnach verfehlt, die Immunität mit der specifischen Blutveränderung identificiren zu wollen. Die Production der Antikörper und deren Anwesenheit im Blut ist vielmehr nur eine besonders markante, aber vorübergehende Phase des Immunisirungsvorganges, über dessen eigentliches Wesen wir trotz aller dieser Erfahrungen noch sehr wenig aufgeklärt sind.

Die oben angeführten Thatsachen ermöglichen es uns, einen festen Standpunkt denjenigen Autoren gegenüber einzunehmen, welche die Specifität des Choleratoxins und folgerichtig auch die specifische Auffassung der Choleraimmunität in Zweifel ziehen. Klein hat gefunden, dass man mit sehr verschiedenen auch nicht pathogenen Bakterienarten durch intraperitoneale Vorbehandlung Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Einverleibung des Choleravirus zu schützen vermag. Diese Versuche sind in neuester Zeit von Sobernheim wiederholt und bestätigt worden. Sobernheim injicirte durch Erhitzung sterilisirte Bakterienculturen (Prodigiosus, Proteus, Heubacillus, Finkler, Bact. coli communi, Typhus) in das Peritoneum von Meerschweinchen und fand dann, als er nach 3 Tagen die tödtliche Choleradosis gleichfalls intraperitoneal einverleibte, seine Versuchsthiere dagegen resistent. Diese Beobachtungen sind sicher richtig, sind aber von Klein und Sobernheim falsch gedeutet worden. Wenn, wie früher bewiesen, jede Substanz, welche locale oder allgemeine Leukocytose erzeugt, den Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Cholera-

infection vorübergehend Schutz verleiht, dann werden wir mit den so stark auf die Leukocyten wirkenden Bakterienstoffen ähnliche und zwar sehr markante Effecte zu erwarten haben. Aber damit ist noch keineswegs der Beweis geführt, dass die beobachtete Resistenz als echte Immunität aufzufassen ist, was die genannten Autoren unbegreiflicher Weise ohne Weiteres angenommen haben. Dazu gehört mehr. Es muss nachgewiesen werden 1. dass die so erzielte Schutzwirkung dauernd ist und 2. dass das Blut in einem bestimmten Zeitmoment die specifischen Antikörper der Cholera enthält.[1] Mit derartigen Versuchen bin ich in Gemeinschaft mit Issaeff seit geraumer Zeit beschäftigt. Wir werden darüber seiner Zeit berichten. Bis jetzt sprechen allerdings die Thatsachen nicht für die Hüppe-Klein-Sobernheim'sche Auffassung.

Auf diesem Wege wird auch die früher aufgeworfene Frage zur endgültigen Entscheidung gelangen, ob die in den Choleravibrionen enthaltenen Giftstoffe als indentisch zu betrachten sind mit den ähnlich wirkenden Körperstoffen anderer Bakterienarten, eine Entscheidung, die für den Forscher, welcher sich mit Wahrscheinlichkeiten nicht begnügt, zur Zeit noch unmöglich ist.

Von höchster praktischer Bedeutung ist es zu wissen, ob die bei Mensch oder Thier durch Vorbehandlung mit Cholerabakterienproducten entstehende Immunität auch gegen den normalen Infectionsmodus vom Darm aus Schutz verleiht. Das ist durchaus nicht selbstverständlich. So hat Koch bewiesen, dass Schafe, welche durch Impfung mit den Pasteur'schen Vaccins gegen die Milzbrandinfection von der Haut aus sicher geschützt sind, durch verschluckte Milzbrandsporen vom Darm aus häufig milzbrandig werden. In meiner Arbeit mit A. Wassermann wurde gezeigt, dass Meerschweinchen weder nach activer noch passiver Immunisirung mit wirksamem Serum gegen die Cholerainfection per os nach der Koch'schen Methode irgendwie resistenter sind, als die Controlthiere.

Diese Versuche können nun nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden. Beim Meerschweinchen bedarf man, um mit Sicherheit positive Resultate zu erhalten, relativ sehr hoher Dosen der Cholerabakterien, welche von vornherein den ganzen Dünndarm überschwemmen. Zudem bildet die Anwesenheit der Opiumtinctur in der Bauchhöhle eine unerwünschte Complication. Beim Menschen dagegen gelangen in der Regel nur wenige Kommabacillen in den Darm. Sie vermehren sich dort, wie R. Koch annimmt, hauptsächlich in nächster Nähe der Schleimhaut,

[1] Besonders interessant wäre der Nachweis, wie sich das Blut in der Reconvalescenz nach schweren sporadischen Brechdurchfällen (Cholera nostras) verhält.

welche durch Diffusion den zu ihrem Wachsthum erforderlichen Sauerstoff zu liefern hat. Erst secundär erfolgt dann die Invasion der epithelialen Schicht, welche unter Unständen zum Stadium algidum führt.

Man kann sich bei dieser Sachlage recht gut vorstellen, dass die immunisirten Individuen sich anders verhalten, wie die empfänglichen. Der Beweis dafür ist aber nur durch Experimente an einer Thierspecies zu erbringen, welche wie der Mensch nach Einführung weniger Kommabacillen per os ohne künstliche Läsion des Darmcanals an Cholera zu erkranken vermag.

Leider haben die Experimentatoren in der Mehrzahl bei ihren Versuchen nicht die so nothwendige Kritik geübt und haben aus unzureichenden, weil unbewiesenen Prämissen Consequenzen gezogen, die bei dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse weit über das Ziel hinausschiessen. Um es mit einem Wort zusammen zu fassen, ich leugne nicht die Möglichkeit eines wirksamen Impfschutzes gegen die menschliche Cholera, bestreite aber entschieden, dass diese Möglichkeit bisher experimentell bewiesen ist.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]

Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera.[1]

Von

Dr. **Issaeff.**

I.

Die Immunität gegen die Cholera ist trotz zahlreicher Untersuchungen in vielen Beziehungen noch nicht aufgeklärt. Die Widersprüche der Autoren, welche sich mit der Bearbeitung dieses Problems beschäftigt haben, beziehen sich auf ganz wesentliche Punkte. Deshalb muss man sich fragen, ob nicht der Modus operandi die hauptsächlichste Ursache dieser Widersprüche bildete? In der That hat Niemand der Autoren, R. Pfeiffer und Wassermann ausgenommen, bis jetzt der sorgfältigen Dosirung des Virus bei den Thierversuchen die nöthige Aufmerksamkeit geschenkt.

R. Pfeiffer's und Wassermann's[2] Untersuchungen über den bei Meerschweinchen durch die Vibrionen hervorgerufenen toxico-infectiösen Charakter der Krankheit, über das Wesen der künstlichen Immunität der Meerschweinchen gegen die Cholera, über die Toxine des Choleravibrio, spielen bei der Erklärung der Immunität gegen Cholera eine ausserordentlich wichtige Rolle.

Gruber und Wiener[3] betrachten die Meerschweinchencholera als eine allgemeine Infection, ferner behaupten diese Autoren, dass die abgetödteten

---

[1] Eingegangen am 20. Januar 1894.

[2] R. Pfeiffer und A. Wassermann, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. *Diese Zeitschrift.* 1893. Bd. XIV. — A. Wassermann, Ueber Immunität gegen Cholera asiatica. *Ebenda.* Bd. XIV.

[3] Gruber und Wiener, Cholerastudien. *Archiv für Hygiene.* Bd. XV.

Choleraculturen nach intraperitonealer Einverleibung selbst in grossen Dosen Meerschweinchen nicht wesentlich krank zu machen, geschweige denn zu tödten vermöchten.

Nach den Beobachtungen von Klemperer, Lazarus, Gamaleia u. A. besitzt das Blut gegen Cholera immunisirter Meerschweinchen eine antitoxische Eigenschaft. Pawlowsky[1] giebt an, es sei ihm gelungen, die Antitoxine aus dem Blute gegen Cholera vaccinirter Thiere in Form eines amorphen Pulvers zu isoliren. Dagegen stellen Pfeiffer und Wassermann die Neutralisationsfähigkeit des Blutes immunisirter Versuchsthiere gegen die Choleratoxine in Abrede.

Ein besonderes Interesse bieten die Untersuchungen von Lazarus[2] über die specifischen Eigenschaften des Blutes von Menschen, welche die Cholera überstanden haben, dar. Nach ihm reichen minimale Quantitäten dieses Blutes, wie z. B. 0·0001 ccm, bei intraperitonealer Einverleibung aus, um die Thiere gegen Cholerainfection vom Peritoneum aus zu schützen. Die Beobachtungen von Lazarus wurden von Klemperer, Wassermann u. A. bestätigt. Auch Metschnikoff[3] stellt diese Eigenschaft des Blutes choleraheilter Menschen nicht in Abrede, aber auf Grund zahlreicher Versuche mit dem Blute gesunder Personen, welche nie an Cholera gelitten hatten, sowie mit demjenigen von Choleraconvalescenten, kommt er zu dem Schlusse, dass diese aussergewöhnliche Eigenschaft sehr selten im Laufe der Cholera des Menschen beobachtet wird und in Folge dessen nur die Bedeutung eines zufälligen Phänomens besitzt.

Nicht weniger in Widerspruch stehen die Ansichten der Autoren über die Ursachen der Immunität gegen Cholera. Sobernheim[4] will sie in der baktericiden Eigenschaft des Blutes gefunden haben, Klemperer, Pawlowsky u. A. dagegen suchen sie in den antitoxischen Eigenschaften desselben. Pfeiffer und Wassermann schreiben die Resistenz gegen die intraperitoneale Cholerainfection, welche bei der activen oder passiven Immunität der Meerschweinchen von ihnen constatirt wurde, baktericiden Functionen zu, bei welchen die Zellenreaction des Organismus sicherlich eine wesentliche Rolle spielt.

---

[1] Pawlowsky und Buchstab, Zur Immunitätsfrage und Blutserumtherapie gegen Cholerainfection. *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1893. Nr. 22.

[2] Lazarus, Ueber antitoxische Wirksamkeit des Blutserums choleraheilter. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1892. Nr. 43—44.

[3] Metschnikoff, Recherches sur le cholera et les vibrions. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1893. Nr. 5.

[4] Sobernheim, Experimentelle Untersuchungen über Choleragift. *Diese Zeitschrift.* 1893. Bd. XIV.

Der Zweck der nachfolgenden Arbeit, die ich, einer Aufforderung des Hrn. Prof. Dr. R. Pfeiffer folgend, unternommen habe, war diese Controverse, besonders im Gebiete der Choleraimmunität, einem erneuten Studium zu unterwerfen. An dieser Stelle halte ich es für meine Pflicht, Hrn. Prof. Dr. R. Pfeiffer meine herzliche Dankbarkeit für sein liebenswürdiges Entgegenkommen während meiner Untersuchungen im Institut auszusprechen.

Bevor ich zur Beschreibung meiner Versuche übergehe, ist zu bemerken, dass es ganz unerlässlich ist, ehe man zum experimentellen Studium der Cholera schreitet, die Virulenz des Vibrio, mit welchem man zu experimentiren hat, sehr genau zu bestimmen und ihn so genau als möglich zu dosiren — sonst gelangt man zu ganz falschen Deutungen.

Das Virus, welches ich bei meinen Forschungen benutzte, habe ich von Hrn. Prof. Dr. R. Pfeiffer erhalten. Der Vibrio besass alle Eigenschaften eines typischen Choleramicrobions, war pathogen für Meerschweinchen und Kaninchen bei intraperitonealer Einspritzung, nicht aber vom Subcutangewebe aus und nicht pathogen für Tauben in Dosen von einer Oese.[1] Die Versuche wurden ausschliesslich mit 18- bis 20stündigen Agarculturen des Vibrio angestellt. Als Dosirungsmaass diente mir eine Platinöse, welche 2 mgr der Agarcultur fasste. Die sehr bedeutende Virulenz wurde von Zeit zu Zeit durch Passagen durch Meerschweinchen gleichmässig erhalten. Als minimalste, absolut sicher tödtliche Dosis für Meerschweinchen von 200 grm Gewicht hat sich 0·16 mg oder $^1/_{12}$ Oese ergeben, bei kleineren Dosen ungefähr von 0·13 mgr treten stets Intoxicationserscheinungen auf, welche jedoch überstanden wurden.

II.

Es ist nicht schwer, sich von dem toxisch-infectiösen Krankheitscharakter der intraperitonealen Cholerainfection bei Meerschweinchen zu überzeugen. Die Frage nach der Pathogenesis der Cholera ist durch R. Pfeiffer und Wassermann sehr genau bearbeitet. Injicirt man grosse Dosen, z. B. $^1/_2$ Oese des Choleravibrio intraperitoneal, dann findet man bei den Thieren die Bakterien in grossen Mengen frei im Peritoneum, in geringerer Zahl im Blute, gelegentlich auch vereinzelt im Darm. Diejenigen Meerschweinchen dagegen, welche mit der minimalsten tödtlichen Dosis $^1/_{13}$ oder $^1/_{14}$ Oese des Virus inficirt werden, sterben an einer reinen Intoxication, das Peritoneum wird alsdann entweder völlig steril gefunden,

[1] Die betreffende Cultur hatte bei Anstellung der Taubenversuche zahlreiche Passagen durch den Meerschweinchenkörper gemacht, hatte aber dadurch für diese Thierspecies trotzdem in den angewandten Dosen keine Virulenz erhalten.

oder es lassen sich in demselben nur vereinzelte Vibrionen nachweisen. Blut und Darminhalt sind in diesen Fällen steril.

Der Krankheitsverlauf bei mit tödtlichen Dosen des Virus inficirten Thieren wird immer von schweren Intoxicationssymptomen, charakteristischem Temperaturabfall, manchmal bis 26° C., begleitet. Kleine nicht tödtliche Dosen, wie z. B. $^1/_{50}$ bis $^1/_{60}$ Oese, rufen nur eine geringe Reaction des Organismus der inficirten Meerschweinchen, eine Temperatursteigerung von kurzer Dauer hervor. Sechs oder sieben Stunden nach Inoculation solcher kleiner Dosen genesen die Thiere und zeigen dann eine beträchtliche Resistenz gegen das Choleravirus. Der Grad der Resistenz, welchen das Thier nach der Wiederherstellung von der intraabdominalen Schutzimpfung erlangt, ist in den ersten 24 Stunden bei Weitem beträchtlicher als 8 bis 10 Tage nach der Inoculation. Bei durch subcutane Injection immunisirten Thieren kommt diese Erscheinung schwächer zum Ausdruck.

Der höchste Grad der Immunität bei Meerschweinchen wird erst nach der sechsten und siebenten Inoculation erreicht. Die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Inoculationen darf nicht kürzer als 4 bis 5 Tage sein. Die Dosis für die erste Inoculation beträgt $^1/_{15}$ Oese, für die folgenden nicht weniger als 1 Oese, weitere, besonders aber auch zu rasch aufeinanderfolgende Impfungen steigern nicht die Immunität, sondern wirken nicht selten recht ungünstig, indem sie die Erschöpfung der Thiere herbeiführen. Diejenigen Virusdosen, welche eben noch vertragen werden, sind für die durch intraperitoneale Injectionen immunisirten Meerschweinchen, in den ersten Tagen nach der Schutzimpfung, etwas grösser als diejenigen für die durch subcutane Impfungen immunisirten. Am stärksten ist die Resistenz der intraperitoneal vorbehandelten Thiere, 24 Stunden nach der letzten Inoculation. In den folgenden 8 bis 10 Tagen nimmt die Resistenz nach und nach, und zwar in beträchtlichem Grade, ab. Nach Ablauf dieser Zeit macht sich mindestens während $1^1/_2$ bis 2 Monaten, vielleicht auch noch länger, keine weitere Abschwächung der Immunität bemerkbar. Auch der ebenerwähnte Unterschied in der Quantität des Virus, welches vertragen wird bei intraperitoneal oder subcutan immunisirten Thieren, ist nur im Verlaufe der ersten 8 bis 10 Tage nach der letzten Schutzimpfung bemerkbar. Besonders deutlich ist dieser Unterschied 24 Stunden nach der letzten Inoculation ausgesprochen. Acht oder zehn Tage nach der Schutzimpfung gleicht sich der Immunitätsgrad der intraperitoneal und subcutan immunisirten Thiere aus, unter sonst gleichen Bedingungen, und die maximale nicht tödtliche Dosis übersteigt in diesem Falle nicht 2·5 mg oder $1^1/_2$ Oese für 100 grm Körpergewicht, d. h., sie ist 35- bis 40 mal grösser als die minimale für normale Meerschweinchen eben

tödtliche Dosis. Selbstverständlich sind die angegebenen Zahlen relativ und entsprechen nur dem Virulenzgrade der von mir benutzten Choleracultur.

Aus Obigem erhellt, dass meine Ergebnisse sich mit denen R. Pfeiffer's, soweit sie die gleichen Punkte berühren, völlig decken.

Bei den mit bedeutenden Virusdosen inoculirten immunisirten Thieren zeigt der Verlauf des Krankheitsprocesses ganz dieselben Symptome wie bei nicht immunisirten, mit kleinen Dosen inficirten Thieren. Der Unterschied besteht nur in der Quantität der Anfangsdosis. Die immunisirten Meerschweinchen vertragen, wie ich oben schon gesagt habe, 10 Tage nach der letzten Schutzimpfung nicht mehr als $2 \cdot 5^{mg}$ pro 100^{grm} Gewicht und zeigen dabei eine sehr ausgesprochene durch den Temperaturabfall charakterisirte Krankheitsreaction, was auf eine typische Intoxication des Thieres hindeutet. Sogar nach 10 bis 12 Inoculationen bleibt der Charakter der Krankheitsreaction unverändert. Dosen von 3 bis $3 \cdot 5^{mg}$ pro 100^{grm} Gewicht sind stets auch für die hochimmunisirten Meerschweinchen letal. Mit solchen Dosen inficirte Thiere starben an Intoxication. Peritonealexsudat, Blut und Gewebe solcher Thiere erwiesen sich steril post mortem. Bei noch grösseren Virusdosen, z. B. 4 bis 5^{mg} pro 100^{grm} Gewicht, findet man bei den hochimmunisirten Thieren eine allgemeine Infection des Organismus. Der Nachweis von Vibrionen im Blute und in allen Organen der gestorbenen Thiere ist in diesen Fällen leicht zu führen.

Schon aus dem Verlaufe des Krankheitsprocesses bei immunisirten und nicht immunisirten Thieren erhellt, dass die Immunität gegen Cholera nicht etwa von Antitoxinenbildung im Blute vaccinirter Thiere begleitet wird. Die Intoxicationssymptome immunisirter Meerschweinchen nach Infection derselben mit frischen Culturen sind immer scharf ausgesprochen und deshalb hat man keinen Grund, eine die Toxine der Vibrionen neutralisirende Fähigkeit des Blutes anzunehmen. Uebrigens will ich dieser Frage bei der Besprechung der zu ihrer Klarstellung angestellten Versuche eine grössere Aufmerksamkeit schenken.

III.

Die immunisirende Wirkung des Blutes von Menschen, welche die Cholera überstanden haben, bietet gewiss in vielen Beziehungen ein grosses Interesse dar. Ich habe diesem Studium eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Meine Untersuchungen erstrecken sich auf eine ganze Reihe von Personen, welche theils die echte Cholera überstanden, theils an verschiedenen anderen Krankheiten gelitten hatten, zum Theil überhaupt nicht krank gewesen waren.

Nach Metschnikoff's[1] Angaben werden specifisch immunisirende Eigenschaften im Blute von choleraheilten Personen sehr selten beobachtet. In der Mehrzahl der Fälle schützt nach ihm die Injection derartigen Blutes die Meerschweinchen gegen Cholerainfection nicht stärker als die Injection des Blutes gesunder Menschen. Die immunisirende Eigenschaft des Blutes in den letzten Fällen bildet für Metschnikoff ein Räthsel. Um eine Erklärung zu geben, wirft der Autor die Frage auf, ob nicht das Blut diese seine merkwürdige Eigenschaft etwa der Wirkung verschiedener nicht pathogener, und nicht selten im Darminhalt gesunder Menschen hausender Vibrionen, zu danken hat?

Ich habe das Blut von vier gesunden Menschen, welche nie an einem Choleraanfall gelitten haben, untersucht und zwar das Blut des Hrn. Dr. W., Dr. J., einer 40 Jahre alten Dame und eines 16jährigen Mädchens.

Blut kranker Menschen wurde entnommen von: 1. einem Rheumatiker, in der acuten Periode der Krankheit, 2. einem Pneumoniker im postkritischen Stadium der croupösen Pneumonie, 3. einer Typhuskranken in der zweiten Krankheitswoche, 4. einer an acuter Polyartritis leidenden Dame. Dazu kam noch 5. das Blut eines an chronischem Darmkatarrh gestorbenen Kindes.

Das Blutserum, mit allen Vorsichtsmaassregeln der Asepsis getrennt, wurde in Quantitäten von 0·1 bis 5·0 ccm Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt. Die Einspritzungen führte ich 24 Stunden vor der Infection der Thiere mit Cholera aus. Die Virusdosen für die Infection waren in den verschiedenen Versuchen verschieden und bewegten sich zwischen 1 bis 2 mg oder $^1/_2$ bis 1 Oese einer 18—20stündigen Agarcultur (s. Tab. I).

Die Resultate obiger Versuche fasse ich in Folgendem zusammen:

Meerschweinchen, welchen 1 bis 1.5 ccm des Blutserums eingespritzt wurde, ertrugen leicht eine Infection von $^1/_2$ bis $^3/_4$ Oese der Choleracultur, alle diese blieben am Leben. Von den mit 1 Oese inficirten Thieren starb der grösste Theil.

Von 17 Meerschweinchen, welche eine Schutzimpfung mit Blutserum in einer kleineren Quantität als 1 ccm bekamen, blieben 8 am Leben und 9 starben an der Cholerainfection. Auch bei sehr geringer Serumdosis war ein Effect nach der Richtung ersichtlich, dass der Tod der Thiere immer später als bei den Controlthieren eintrat.

Bei der Obduction der Controlthiere, sowie der mit Blutserum vorbehandelten, wurde immer ein mehr oder weniger scharfer Unterschied im Grade der Krankheitsentwickelung beobachtet. Die Meerschweinchen, welchen Blutserum in Dosen von 0·5 bis 1·5 ccm eingespritzt wurde,

[1] Metschnikoff, a. a. O.

Tabelle Nr. I.

Einfluss der Blutseruminjection gesunder oder an verschiedenen Krankheiten leidender Menschen auf die Choleraunempfänglichkeit der Meerschweinchen.

In's Peritoneum

Nummer der Versuche	Nr. der Meerschweinchen	Körpergewicht grm	Menge des injicirten Serums ccm	Zeit der Infection Std.	Dosis	Bemerkungen	Erfolg
Nr. 1 Blutserum des gesund. Menschen Dr. J.	I	290	0·25	24	1/2 Oese Cholera intraperitoneal	charkteristisch. Temperaturabfall bis zu 32·4°	lebt
	II	320	0·5			Temperaturabfall b. z. 30·0	lebt
	Control.	300	—	—		todt 12 Std. nach Viruseinspritzung an allgemeiner Injection	†
Nr. 2 Blutserum des gesund. Menschen Dr. J.	I	320	0·1	24	1 Oese Cholera intraperit.	nach 12 Std. todt. Allgemeine Infection	†
	II	240	0·25			nach 15 Sdt. todt. Allgemeine Infection	†
	Control.	270	—	—		nach 9 Std. todt. Allgemeine Infection	†
Nr. 3 Blutserum des gesund. Menschen Dr. W.	I	250	0·1	24	1/2 Oese Cholera intraperit.	nach 18 Std. todt. Localaffection	†
	II	300	0·25			Temperaturabfall b. z. 29·5	lebt
	Control.	320	—	—		Allgemeine Infection	†
Nr. 4. Blutserum. des gesund 16 jährigen Mädchens	I	450	0·1	24	1 Oese Cholera intraperit.	Allgemeine Infection	†
	II	340	0·25			Localaffection	†
	III	350	0·5			Localaffection	†
	Control.	300	—	—		Allgemeine Infection	†
Nr. 5. Blutserum der gesund. 40 jährigen Frau	I	230	0·75	24	1 Oese Cholera intraperit.	Localaffection	†
	II	300	0·75			Localaffection	†
	III	210	1·5			Intoxication. Perit. steril.	†
	Control.	250	—	—		Allgemeine Infection	†
Nr. 6 Blutserum eines Rheumatik.	I	230	0·5	24	3/4 Oese Cholera intraperit.	Temperaturabfall b. z. 30·1	lebt
	II	280	1·0			„ „ 30·5	lebt
	Control.	270	—	—		Allgemeine Infection	†
Nr. 7 Blutserum dess. Rheumatik.	I	320	0·1	24	1/2 Oese Cholera intraperit.	Localaffection	†
	II	250	0·25			Temperaturabfall b. z. 34·0	lebt
	Control.	250	—	—		Allgemeine Infection	†
Nr. 8 Blutserum einer an croupös. Pneumonie leid. Dame	I	320	0·1	24	3/4 Oese Cholera intraperit.	Allgemeine Infection	†
	II	320	0·5			Temperaturabfall b. z. 33·0	lebt
	III	280	1·5			„ „ 34·0	lebt
	Control.	300	—	—		Allgemeine Infection	†
Nr. 9 Blutserum eines a. Darmkat. gest. Kindes	I	310	0·5	24	1/2 Oese Cholera intraperit.	Temperaturabfall b. z. 30·0	lebt
	II	270	1·5			„ „ 32·0	lebt
	Control.	280	—	—		Allgemeine Infection	†

gingen vorzugsweise an Intoxication zu Grunde und boten ein fast steriles Peritonealexsudat dar. Bei mit geringen Serummengen, etwa 0·1 ccm, vorbehandelten Thieren beobachtete ich manchmal die Symptome einer allgemeinen Infection des Organismus, aber die Zahl der Vibrionen im Blute und in anderen Organen war immer sehr gering. In der Mehrzahl der Fälle beschränkte sich der Krankheitsprocess nur auf die Localaffection, das heisst, es liessen sich die Choleravibrionen nur im Peritonealexsudate nachweisen. Alle Controlthiere dagegen starben unvermeidlich an einer allgemeinen Infection, wobei das Blut und das Peritonealexsudat grosse Mengen von Kommabacillen enthielten.

Auf Grund dieser Versuche kam ich zu folgendem Schluss: Das Blutserum gesunder oder an verschiedenen Krankheiten leidender Menschen giebt Meerschweinchen, wenn es in Mengen von 0·1 bis 1·5 ccm intraperitoneal eingespritzt wird, 24 Stunden nach der Injection, immer einen gewissen Grad von Schutz gegen die Cholerainfection vom Peritoneum, dabei entspricht der Grad der Unempfänglichkeit der Menge des eingespritzten Serums, aber diese Schutzkraft äussert sich nur gegen Dosen der lebenden Bakterien, welche höchstens 12 bis 15 mal die für normale Meerschweinchen tödtliche Minimaldosis meiner Cultur übertrifft.

Als Beispiel führe ich folgende Versuchsreihe an:

Versuch Nr. 10.

Es erhielten: **Meerschweinchen**

I 195 grm	II 190 grm	III 170 grm	Controlthier 200 grm
0·1 ccm Serum des gesunden Menschen Dr. J. intraperitoneal eingespritzt	0·5 ccm desselben Serums	1 ccm desselben Serums	—
24 Stunden später: 1/5 Oese Choleracultur intraperitoneal	1/3 Oese	3/4 Oese	1/10 Oese
Nach Ablauf von 5 Stunden Temperatur: 36·0	+ 36·3	+ 34·8	36·0
das Thier bleibt am Leben	do.	do.	† Sectionsbefund: Im Peritoneum und auf der Leber Eiterflocken. Vereinzelte Kommabacillen in Peritonealexsudat.

Der höchste Grad der Unempfänglichkeit der Meerschweinchen nach der Blutseruminjection tritt, der Menge des eingespritzten Serums entsprechend, in verschiedenen Zeitintervallen ein. So z. B. macht er sich bei Meerschweinchen, welche 0·5 ccm Blutserum in's Abdomen eingespritzt bekommen

hatten, etwa 17 bis 18 Stunden nach der Injection geltend. Bei den mit 1·0 ccm Blutserums Vorbehandelten ist der schützende Effect 20 bis 24 Stunden nachher am deutlichsten. Nach Ablauf dieser Fristen nimmt die Resistenz mehr und mehr ab, wobei die Reihenfolge und die Schnelligkeit dieser Abnahme in noch deutlicherer Weise sich von den Dosen des eingeimpften Serums abhängig erweisen.

Ein Blick auf die entsprechenden Versuche genügt, um uns von der Richtigkeit des Gesagten zu überzeugen.

Versuch Nr. 11.

Es erhielten: **Meerschweinchen**

I 220 grm	II 270 grm	III 250 grm	Controlthier 210 grm
1 ccm Blutserum einer an Typhus abdom. leidenden Frau intraperitoneal eingespritzt	3 ccm dess. Blutserums	5 ccm dess. Blutserums	—
24 Stunden später: $^2/_3$ Oese Choleracultur intraperitoneal	do.	do.	do.
Nach Ablauf von 8 Stunden Temperatur 31·0	+ 32·0°	+ 34·0°	†
das Thier bleibt am Leben	do.	do.	Sectionsbefund: Im Peritoneum seröse Flüssigkeit mit massenhaften Kommabacillen. Im Herzblute vereinz. Cholerabakterien nachweisbar.

Versuch Nr. 12.

Es erhielten: **Meerschweinchen**

I 240 grm	II 230 grm	III 250 grm	IV 240 grm	V 320 grm	VI 330 grm	Controlth. 310 grm
0·1 ccm Blutserum einer an acut. Rheumatismus leidenden Dame, intraperitoneal eingespritzt	0·1 ccm desselben Blutserums	0·5 ccm	1 ccm	3 ccm	5 ccm	—
7 Stunden später: das Thier wurde inficirt mit Choleracultur in Dosis — $^3/_4$ Oese in Bauchhöhle	16 Std. später — $^3/_4$ Oese Cholera	20 Std. später $^3/_4$ Oese	24 Std. später $^3/_4$ Oese	48 Std. später $^3/_4$ Oese	72 Std. später $^3/_4$ Oese	— $^3/_4$ Oese
Inzwischen von 16 Std. das Thier ging zu Grunde † Sectionsbefund: Im Peritonealexsudat und Herzblut Kommabacillen nachweisbar	Inzwischen 24 Stunden † Sectionsbefd.: Localaffection, die Cholerabacillen nur i. Peritonealexsudate nachweisbar	das Thier bleibt am Leben	do.	do.	do.	† inzwischen v. 7 bis 8 Std. Sectionsbefd.: Im Peritonealexsudate und im Herzblute zahlreiche Vibrionen nachweisbar

Versuch Nr. 13.

Es erhielten: **Meerschweinchen**

I 290 grm	II 270 grm	controlthier 250 grm
1 ccm Blutserum einer an Typhus abdom. leidenden Frau, intraperitoneal eingespritzt	3 ccm desselben Blutserums	—
48 Stunden später $^3/_4$ Oese Cholera intraperitoneal	72 Std. später $^3/_4$ Oese Cholera intraperitoneal	$^3/_4$ Oese Cholera intraperitoneal
† inzwischen von 12 Stunden	† inzwischen v. 16 Std.	† inzwischen von 9 Std.
an allgemeiner Infection	do.	do.

Während also, wie aus Versuch 12 ersichtlich ist, nach der Injection von 5 ccm Serum noch nach 72 Stunden ein gewisser Schutz vorhanden ist, sehen wir aus Versuch 13, dass dieselbe Wirkung durch 3 ccm Serum nicht erzielt werden kann.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die intraperitonealen Einspritzungen von Blutserum kranker oder gesunder Menschen in Dosen von 0·1 bis 5·0 ccm, 24 Stunden nach der Injection, immer eine deutliche schützende Wirkung auf die intraperitoneale Cholerainfection der Meerschweinchen ausüben.

Ja noch mehr, der Harn gesunder Menschen Meerschweinchen in die Bauchhöhle eingespritzt, verleiht den Thieren eine gewisse Resistenz gegen denselben Infectionsmodus. Kleine Harnmengen, wie z. B. 0·1 bis 0·25 ccm sind wenig wirksam. Am günstigsten wirken die Dosen von 1 bis 3 ccm. Die mit 1 bis 2 ccm Harn vorbehandelten Thiere ertragen eine Virusdosis, welche die für gesunde Meerschweinchen eben tödtliche Dosis 8 bis 9mal übertrifft (s. Tab. II, Versuch Nr. 14).

Aber nicht nur die Injection des Blutes und der Absonderungen des Organismus gesunder Menschen schützt die Meerschweinchen gegen Cholerainfection, ganz ähnlich wirken auch die intraperitonealen Einspritzungen verschiedener anderer Flüssigkeiten, sauerer, alkalischer und neutraler Lösungen, z. B. 2 procentiger Nucleïnsäurelösung, sterilisirter Bouillon, ja sogar der physiologischen Kochsalzlösung. Der Grad der Unempfänglichkeit, den die Meerschweinchen nach der Injection dieser Flüssigkeiten erlangen, ist je nach der eingespritzten Flüssigkeit verschieden. Folgende Versuche sollen dies beweisen:

1. Zwei Merrschweinchen bekamen je 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal eingespritzt. Nach 24 Stunden wurden sie, das

eine mit $^1/_3$, das andere mit $^1/_2$ Oese Choleracultur inficirt. Beide Thiere überstanden die Infection, das Controlthier dagegen, welches nur mit $^1/_{12}$ Oese Choleracultur geimpft wurde, starb daran. Mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung vorbehandelte Thiere können jedoch keine grösseren Dosen als $^1/_2$ Oese vertragen (s. Tab. II, Vers. Nr. 15).

2. Von zwei Meerschweinchen, welchen je 1 ccm Bouillon in's Abdomen eingebracht wurde, bekommen 24 Stunden später das eine $^1/_3$ und das andere $^2/_3$ Oese einer frischen Choleracultur. Das Controlthier, welches $^1/_4$ Oese erhielt, starb, die beiden anderen dagegen genasen. $^3/_4$ Oese Choleracultur bildet für die mit 1 ccm Bouillon vorbehandelten Meerschweinchen die maximale nicht tödtliche Dosis (s. Tab. II, Vers. Nr. 16 bis 17).

3. Drei Meerschweinchen erhielten Bouillon in die Bauchhöhle in Dosen von 0·1, 0·5 und 1·0 ccm. Nach Ablauf von 24 Stunden wurden sie mit folgenden Dosen des Choleravirus inficirt: $^1/_4$, $^1/_2$, $^3/_4$ Oese. Das Controlthier ging an $^1/_{10}$ Oese zu Grunde, die übrigen überstanden den Eingriff (s. Tab. II, Vers. Nr. 18).

4. Mit 2 procentiger Nucleïnsäurelösung[1] in Quantität von 1 ccm wurden zwei Meerschweinchen vorbehandelt. Nach 24 Stunden bekam das eine $^3/_4$ und das andere $1^1/_2$ Oesen des Choleravirus. Beide blieben am Leben, das Controlthier ging zu Grunde (s. Tab. II, Vers. Nr. 19).

5. Der Vorbehandlung mit Tuberculin wurden zwei Meerschweinchen unterworfen. Dem einen wurde 0·1 ccm, dem anderen 0·25 ccm Tuberculin intraperitoneal injicirt. 24 Stunden später erhielten die beiden Thiere je eine Oese Choleracultur. Beide überstanden den Eingriff, das Controlthier starb (s. Tab. II, Vers. Nr. 20).

Wie aus den obigen Versuchen erhellt, ist die Wirkung intraperitonealer Injectionen aller dieser Flüssigkeiten ganz analog derjenigen der Injectionen von Blutserum gesunder oder an verschiedenen Krankheiten leidender Menschen. Der Unterschied besteht nur in dem Grade der durch diese Flüssigkeiten hervorgerufenen Unempfänglichkeit der Thiere. Den schwächsten Grad von Resistenz verleihen die Injectionen von Kochsalzlösung.

Ich möchte an dieser Stelle hervorheben, dass die intraperitonealen Bouilloninjectionen die Meerschweinchen auch gegen Infection mit anderen virulenten Vibrionen schützen, so z. B. gegen Metschnikoff's, Ivanoff's, sogar auch gegen Pfuhl's Vibrio Nordhafen, dessen Virulenz so bedeutend ist, dass subcutane Injectionen minimalster Dosen einer Agarcultur desselben genügen, um den Tod der Meerschweinchen herbeizuführen (siehe nachfolgende Tabelle III).

---

[1] Ich spreche Hrn. Dr. Kossel meinen besten Dank aus für die Bereitwilligkeit, mit welcher er mir das Nucleïn von Prof. Kossel zugestellt hat.

Tabelle II.

Einfluss der Harn-, Wasser-, Bouillon-, Tuberculin- u. s. w. Einspritzungen auf die Unempfänglichkeit der Meerschweinchen gegen die Cholera.

In's Peritoneum

Nummer der Versuche	Nr. der Meerschweinchen	Körpergewicht grm	Menge der injicirt. Flüssigkeit intraperit.	Zeit der Infection Std.	Virusdosis	Bemerkungen	Erfolg
Nr. 14 Harn der gesunden Menschen	I	300	1·0		$^1/_2$ Oese Chol. intraperiton.	Temperaturabfall b. z. 31·6	lebt
	II	210	1·5		$^3/_4$ Oese Chol. intraperiton.	„ 29·1	„
	III	270	2·0	24	$^3/_4$ Oese Chol. intraperiton.	Localaffection	†
	IV	350	2·0		1 Oese Chol. intraperiton.	„	†
	V	250	3·0		$1^1/_2$ Oese Chol. intraperiton.	Allgemeine Infection	†
	VI	300	4·0		$1^1/_2$ Oese Chol. intraperiton.	„	†
	Control.	250	—	—	$^1/_2$ Oese Chol. intraperiton.	„	†
Nr. 15 Physiologische Kochsalzlösung	I	250	1·0		$^1/_3$ Oese Chol. intraperiton.	Temperaturabfall b. z. 34·0	lebt
	II	270	1·0	24	$^1/_2$ Oese	„ 29·8	„
	III	240	1·0		$^3/_4$ Oese	Localaffection	†
	IV	260	1·0		1 Oese	Allgemeine Infection	†
	Control.	240	—	—	$^1/_{12}$ Oese	Localaffection	†
Nr. 16 Bouillon	I	270	1·0	24	$^1/_2$ Oese Chol. intraperiton.	Temperaturabfall b. z. 34·5	lebt
	II	265	1·0		$^2/_3$ Oese Chol.	„ 30·2	„
	Control.	250	—	—	$^1/_4$ Oese Chol.	Localaffection	†
Nr. 17 dieselbe	I	240	1·0	24	$^3/_4$ Oese Chol. intraperiton.	Localaffection	†
	II	260	1·0		1 Oese Chol.	„	†
	Control.	255	—	—	$^1/_2$ Oese Chol.	Allgemeine Infection	†
Nr. 18 dieselbe	I	230	0·1		$^1/_4$ Oese Chol. intraperiton.	Temperaturabfall b. z. 31·0	lebt
	II	250	0·5	24	$^1/_3$ Oese	„ 34·0	„
	III	210	1·0		$^3/_4$ Oese	„ 30·0	„
	Control.	250	—	—	$^1/_{10}$ Oese	Localaffection	†

(Fortsetzung.)

In's Peritoneum

Nummer der Versuche	Nr. der Meerschweinchen	Körpergewicht grm	Menge der injicirt. Flüssigkeit intraperit.	Zeit der Infection Std.	Virusdosis	Bemerkungen	Erfolg
Nr. 19 2procentig. Nucleïnsäurelösg.	I	350	1	24	$1^1/_2$ Oese Chol. intraperiton.	Temperaturabfall b. z. 34·0	lebt
	II	320	1		$^3/_4$ Oese	„ 35·0	„
	III	270	1 Oese Cholera intraperit. Nach Ablauf von $^1/_4$ Std. Temp. 37·8. Das Thier erhält 1 ccm Nucleïnsäurelösung in die Bauchhöhle.			Allgemeine Infection	†
	IV	290	1 Oese Cholera intraperit. Nach Ablauf von $^1/_2$ Std. Temp. 37·0. Das Thier bekommt 1 ccm Nucleïns.-lösung in die Bauchhöhle.			„ „	†
	Control.	250	—	—	$^1/_2$ Oese Chol.	„ „	†
Nr. 20 Tuberculin	I	320	0·1	24	1 Oese Chol. intraperiton.	Temperaturabfall b. z. 30·0	lebt
	II	320	0·25		1 Oese intrap.	„ 29·0	„
	Control.	260	—	—	$^1/_3$ Oese Chol. intraperiton.	Allgemeine Infection	†

Tabelle III.

Einfluss der Bouilloneinspritzungen auf Unempfänglichkeit der Meerschweinchen gegen Infection mit verschiedenen Vibrionenarten.

Nr. 21 Bouillon	I	310	1 ccm	24	$^1/_3$ Oese Vibrio Metschnikowi intraperiton.	Temperaturabfall b. z. 34·5	lebt
	II	250	1 „			„ 30·0	„
	Control.	260	—	—		Allgemeine Infection	†
Nr. 22 dieselbe	I	250	1 ccm	24	$^3/_4$ Oese Vibrio Ivanoff intraperiton.	Temperaturabfall b. z. 30·0	lebt
	II	320	1 „			„ 35·0	„
	Control.	325	—	—		Allgemeine Infection	†
Nr. 23 dieselbe	I	205	3 ccm	24	$^1/_8$ Oes. v. Pfuhl intraperiton.	Temperaturabfall b. z. 35·6	lebt
	II	215	3 „		$^1/_5$ Oes. v. Pfuhl intraperiton.	„ 34·5	„
	III	440	3 „		$^1/_6$ Oes. v. Pfuhl desgl.	„ 36·5	„
	IV	270	3 „		$^1/_3$ Oes. v. Pfuhl desgl.	todt n. 18 Std., allg. Infection	†
	V	205	3 „		$^1/_4$ Oes. v. Pfuhl desgl.	„ 10 „ „	†
	Control.	230	—	—	$^1/_{40}$ Oese von Pfuhl intrap.	„ 12 „ „	†

Es war nun die Frage, ob die schützenden Eigenschaften des Menschenblutserums, der Bouillon, des Wassers u. s. w. bei intraperitonealer Einverleibung auch hervortreten nach subcutanen Injectionen. Es ergiebt sich, dass dies in der That gelingt, nur bedarf man sehr viel grösserer Dosen der Vorbehandlungsflüssigkeit, und der dadurch zu erhaltende Schutzgrad ist geringer.

Die folgenden Versuche liefern für diese Behauptungen den Beweis:

1. Drei Meerschweinchen erhielten subcutan Menschenblutserum in der Quantität von 2·5, 5·0 und 10·0 ccm. Nach 24 Stunden wurden die Thiere mit entsprechenden Dosen von $^1/_5$, $^1/_4$, $^1/_2$ Oese Choleracultur intraperitoneal inficirt. Das Controlthier bekam nur $^1/_{10}$ Oese und starb daran, die übrigen blieben am Leben (s. Tab. IV, Vers. Nr. 27 . Bei der Injection kleinerer Blutserummengen, sowie bei der Infection mit grösseren Virusdosen starben die Versuchsthiere (s. Tab. IV, Vers. Nr. 24 bis 26).

Tabelle IV.

Einfluss der subcutanen Menschenblutseruminjection auf die Cholera-unempfänglichkeit der Meerschweinchen.

Nummer der Versuche	Nummer der Meerschweinchen	Körpergewicht grm	Menge des injicirten Serums ccm	Zeit der Infection Std.	Virusdosis	Bemerkungen	Erfolg
	subcutan						
Nr. 24 Blut eines Rheumatikers	I	230	0·5	24	1 Oese Cholera intraperit.	Allgemeine Infection	†
	II	220	1·0			Localaffection	†
	Control.	250	—	—		Allgemeine Infection	†
Nr. 25 Blut einer gesunden Frau	I	230	0·75	24	1 Oese Cholera intraperit.	Allgemeine Infection	†
	II	210	0·5			„ „	†
	Control.	250	—	—		„ „	†
Nr. 26 Blut einer an croupös. Pneumonie leid. Frau	I	250	2·5	24	1 Oese intraperit.	Localaffection	†
	II	270	4·5			Peritoneum steril	†
	Control.	300	—	—		Allgemeine Infection	†
Nr. 27 Blut des gesunden Menschen Dr. J.	I	160	2·5	24	$^1/_5$ Oese Cholera intraperit.	Temperaturabfall b. z. 35·0	lebt
	II	160	5·0		$^1/_4$ Oese intraperit.	„ „ 35·2	lebt
	III	170	10·0		$^1/_2$ Oese intraperit.	„ „ 35·0	lebt
	Control.	190	—	—	$^1/_{10}$ Oese intraperit.	Localaffection	†

2. Drei Meerschweinchen erhielten Bouillon subcutan und zwar in Mengen von 5, 10 und 15 ccm. 24 Stunden später intraperitoneale Injection von Choleravirus in Quantitäten von $^1/_3$, $^1/_2$, $^2/_3$ Oese. Das Controlthier starb nach $^1/_{12}$ Oese derselben Cultur, die drei übrigen überstanden den Eingriff. Bouilloninjectionen von 20 bis 25 ccm wirken etwas energischer. Bei Injection kleinerer Mengen von Bouillon, sowie bei Anwendung grösserer Virusdosen gingen die Thiere stets zu Grunde (s. Tab. V, Vers. Nr. 28 bis 30).

Tabelle V.

Einfluss der subcutanen Bouilloninjection auf die Choleraunempfänglichkeit der Meerschweinchen.

Nummer der Versuche	Nummer der Meerschweinchen	Körpergewicht grm	Menge der injicirten Bouillon ccm	Zeit der Infection Std.	Virusdosis	Bemerkungen	Erfolg
	subcutan						
Nr. 28 Bouillon	I	230	2		$^1/_3$ Oese Chol. intraperit.	Localaffection	†
	II	200	4	24	$^2/_3$ Oese Chol. intraperit.	Allgemeine Infection	†
	III	220	8		1 Oese Chol. intraperit.	„	†
	Control.	230	—		$^1/_{10}$ Oese Chol. intraperit.	Localaffection	†
Nr. 29 dieselbe	I	260	5		$^1/_3$ Oese Chol. intraperit.	Temperaturabfall b. z. 33·0	lebt
	II	250	10	24	$^1/_2$ Oese Chol. intraperit.	„ 33·0	lebt
	III	230	15		$^2/_3$ Oese Chol. intraperit.	„ 32·0	lebt
	Control.	240	—	—	$^1/_{12}$ Oese Chol. intraperit.	Localaffection	†
Nr. 30 dieselbe	I	250	25		$^2/_3$ Oese Chol. intraperit.	Temperaturabfall b. z. 36·0	lebt
	II	240	25	24	$^1/_3$ Oese Chol. intraperit.	„ 36·3	lebt
	III	290	20		$^1/_3$ Oese Chol. intraperit.	„ 36·5	lebt
	Control.	330	—	—	$^1/_{10}$ Oese Chol. intraperit.	Localaffection	†

3. Drei Meerschweinchen bekamen je 20 ccm Kochsalzlösung subcutan. Nach 24 Stunden wurden das eine mit $^1/_{10}$, das zweite mit $^1/_7$ und das dritte mit $^1/_5$ Oese Cholera intraperitoneal inficirt. Das Controlthier erhielt $^1/_{12}$ Oese. Die ersten drei genasen, das letztere erlag der Infection.

$^1/_5$ Oese bildet die höchste nicht tödtliche Choleradosis für die mit physiologischer Kochsalzlösung subcutan vorbehandelten Meerschweinchen (s. Tab. VI, Vers. Nr. 31 bis 32).

Tabelle VI.

Einfluss der subcutanen Injection von physiologischer Kochsalzlösung auf Choleraunempfänglichkeit der Meerschweinchen.

Nr. der Versuche	Nummer der Meerschweinchen	Körpergewicht grm	Menge der injicirten physiolog. Kochsalzlös. ccm	Zeit der Infection Std.	Cholera-Virusdosis	Bemerkungen	Erfolg
			Subcutan				
Nr. 31 Physiologische Kochsalzlös.	I	280	8		$^1/_6$ Oese Chol. intraperit.	Peritoneum fast steril	†
	II	260	15	24	$^1/_4$ Oese intraperit.	Localaffection	†
	III	270	20		$^1/_2$ Oese intraperit.	„	†
	Control.	270	—	—	$^1/_{10}$ Oese intraperit.	„	†
Nr. 32 dieselbe	I	250	20		$^1/_{10}$ Oese intraperit.	Temperaturabfall b. z. 34·0	lebt
	II	260	20	24	$^1/_7$ Oese intraperit.	„ 32·0	lebt
	III	280	20		$^1/_5$ Oese intraperit.	„ 29·8	lebt
	Control.	260	—	—	$^1/_{10}$ Oese intraperit.	Localaffection	†

Ein Resumé dieser Resultate erlaubt folgende Schlussfolgerungen:

Es ist nicht schwer, Meerschweinchen durch Injectionen verschiedener Flüssigkeiten gegen Cholera einen gewissen Schutz zu verleihen. Es genügt dazu eine nur einmalige intraperitoneale oder subcutane Injection irgend einer der von mir untersuchten Flüssigkeiten, dort in Mengen von 0·1 bis 7 ccm, hier von 2·5 bis 20 ccm. Der höchste Resistenzgrad der vorbehandelten Thiere ist verschieden und tritt in verschiedenen Zeitintervallen nach der Injection, der Quantität und Qualität der eingespritzten Flüssigkeit entsprechend, auf. Die Injection von physiologischer Kochsalzlösung verleiht den Meerschweinchen den schwächsten Grad der Unempfänglichkeit gegen Cholera, dann folgen der Harn, die Bouillon, das

Blutserum gesunder Menschen, zweiprocentige Nucleïnsäurelösung u. s. w. Diese Resistenz ist vorübergehender Natur und ist längstens nach 4 bis 5 Tagen wieder vollständig geschwunden.

Nach Sobernheim's, Pawlowsky's u. a. Untersuchungen besitzt das Blut gegen Cholera vaccinirter Thiere specifisch immunisirende Eigenschaften. Ich habe nur wenige Versuche mit immunem Meerschweinchenblut unternommen, um den Grad der immunisirenden Eigenschaft im Vergleiche zu der Höhe der durch Injectionen von Bouillon, Wasser und verschiedenen anderen von mir untersuchten Flüssigkeiten zu erreichenden Schutzkraft zu bestimmen. Ausserdem schien die Entscheidung der Frage interessant, wie lange nach der Schutzimpfung treten die specifischen Eigenschaften des Blutes bei immunisirten Thieren hervor.

Das immune Blut, mit welchem ich experimentirte, wurde sieben gegen Cholera immunisirten Meerschweinchen entnommen, von denen vier nur eine einmalige, die übrigen drei dagegen 7 bis 8 Präventivinjectionen bekommen hatten. Das Immunisirungsverfahren war folgendes: Vorbehandlung — durch intraperitoneale Einspritzung von 2 ccm Bouillon 24 Stunden vor der Infection mit frischer Choleracultur in der Quantität von $^3/_4$ Oese für jedes Thier. Die auf diese Weise vaccinirten Meerschweinchen ertragen 24 Stunden nach der ersten Virusinfection eine zweite, deren Quantität 30 bis 35 mal die Dosis lethalis minima für normale Thiere übersteigt. Zehn Tage nach der ersten Injection des Choleravirus zeigt sich der Immunitätsgrad schon zweimal schwächer, als er in den ersten 24 Stunden nach der ersten Schutzimpfung war.

Die Meerschweinchen dagegen, welche im Laufe von 5 bis 6 Wochen 7 bis 8 Injectionen mit Choleravirus in Mengen von $^3/_4$ bis 1 Oese jedesmal bekommen hatten, können 24 Stunden nach der letzten Inoculation die enorme Virusdosis von $2^1/_4$ Oese pro 100 grm Thierkörper vertragen. Aber auch bei den so hoch immunisirten Meerschweinchen sinkt die Resistenz 10 bis 15 Tage nach der letzten Virusimpfung auf die Hälfte.

Das Blut der durch eine einmalige Einspritzung immunisirten Meerschweinchen wurde in verschiedenen Zeitabschnitten nach der Impfung untersucht, und zwar: 1. nach 24 Stunden, d. h. im Momente der höchsten Resistenz, 2. nach 7, 3. nach 14 Tagen, und endlich 4. 28 Tage nach der Vaccination.

Das Blut der im Verlaufe von 5 bis 6 Wochen durch 7 bis 8 Virusinjectionen sorgfältig immunisirten Thiere wurde den letzteren nicht eher als zehn Tage nach der letzten Schutzimpfung entnommen.

Tabelle VII.

Immunisirende Eigenschaft des Blutes der gegen Cholera durch einmalige Viruseinverleibung immunisirten Meerschw.

Nummer der Versuche	Nummer der Meerschweinch.	Körpergewicht grm	Menge des eingespritzten Serums	Zeit der Infection Std.	Virusdosis	Bemerkungen	Erfolg
Nr. 33. Blut, Meerschweinchen, welches durch eine einmalige Viruseinspritzung immunisirt wurde, 24 Std. nach Virusinjection entnommen.	I	230	0·1 Serum + 0·1 ccm phys. Kochsalzlösung intraperitoneal	24	1/2 Oese Chol. intraperit.	todt nach Ablauf v. 10 St. Localaff.	†
	II	260	0·01 Ser. + 0·1 ccm Kochsalzlös. intraper.			„ 12 St. Allg. Inf.	†
	III	240	1 ccm Serum subcutan			„ 10 St. „	†
	Control.	210	0·1 ccm phys. Kochsalzlös. intraperit.			„ 13 St. „	†
Nr. 34. Blut, Meerschweinchen, welches durch eine einmalige Viruseinspritzung immunisirt wurde, 7 Tage nach Virusinjection entnommen.	I	350	0·01 Serum + 0·1 ccm phys. Kochsalzlösung intraperitoneal	24	3/4 Oese Chol intraperit.	todt nach Ablauf v. 24 St. Localaff.	†
	II	370	0·1 Serum + 0·1 ccm Kochsalzlösung			„ 18 St. „	†
	III	305	1 ccm Serum subcutan			„ 17 St. „	†
	Control.	330	0·1 ccm phys. Kochsalzlös. intraperit.			„ 8 St. Allg. Inf.	†
Nr. 35. Blut, Meerschweinchen, welches durch eine einmalige Viruseinspritzung immunisirt wurde, 14 Tage nach Virusinjection entnommen.	I	200	0·01 Serum + 0·1 ccm phys. Kochsalzlösung intraperitoneal	24	3/4 Oese Chol. intraperit.	Temperaturabfall b. z. 34·0	lebt
	II	240	0·05 Serum + 0·1 ccm phys. Kochsalzlösung intraperitoneal			„ 30·0	lebt
	III	210	0·01 Serum + 0·1 ccm phys. Kochsalzlösung intraperitoneal			todt nach Ablauf v. 18 St. Localaff.	†
	IV	230	0·75 ccm Serum subcutan			Temperaturabfall b. z. 30·0	lebt
	Control.	205	0·1 ccm phys. Kochsalzlös. intraperit.			todt nach Ablauf v. 12 St. Allg. Inf.	†
Nr. 36. Blut, Meerschweinchen, welches durch eine einmalige Viruseinspritzung immunisirt wurde, 28 Tage nach Virusinjection entnommen.	I	245	0·1 Serum + 0·1 ccm phys. Kochsalzlösung intraperitoneal	24	3/4 Oese Chol. intraperit.	Temperaturabfall b. z. 34·5	lebt
	II	205	0·05 Serum + 0·1 ccm phys. Kochsalzlösung intraperitoneal			todt nach Ablauf v. 18 St. Localaff.	†
	III	200	1 ccm Serum subcutan			„ 15 St. „	†
	Control.	210	0·1 ccm phys. Kochsalzlös. intraperit.			„ 9 St. Allg. Inf.	†

Die Quantität des den Versuchsthieren intraperitoneal oder subcutan eingespritzten Blutserums der immunen Thiere war verschieden und bewegte sich für die intraperitonealen Einspritzungen zwischen 0.001 bis 1·0 ccm, für die subcutanen zwischen 0·01 bis 1·5 ccm. Die Virusdosen waren ebenfalls verschieden und variirten von $^1/_2$ bis $5^1/_2$ Oese.

Diese Versuche zeigten, dass das Blut der, durch eine einmalige Viruseinspritzung, immunisirten Thiere, 24 Stunden nach der Einspritzung entnommen, keine specifische immunisirende Eigenschaft besitzt. Alle mit solchem Blut vorbehandelten Meerschweinchen starben an allgemeiner Infection gleichzeitig mit den Controlthieren, wenn die nach 24 Stunden intraperitoneal injicirte Choleradosis $^1/_2$ Oese erreichte (s. Tab. VII Vers. Nr. 33).

Eine zwar schwache, kaum bemerkbar specifisch immunisirende Wirkung des Meerschweinchenblutes tritt erst sieben Tage nach der Vaccination ein. Versuch Nr. 34 zeigt, dass bei den Thieren, welche mit solchem, erst nach sieben Tagen entnommenen Blute vorbehandelt wurden, der Tod nach der Inoculation von $^3/_4$ Oese Choleravirus entschieden später eintrat, als bei den Controlthieren (s. Tab. VII Vers. Nr. 34).

Die immunisirende Wirkung des 14 Tage nach der Virusinjection entnommenen Blutes ist sehr bedeutend. Quantitäten von 0·05 ccm dieses Blutes intraperitoneal und von 0·05 ccm subcutan eingespritzt, genügen vollständig, um die Thiere gegen $^3/_4$ Oese Choleracultur zu schützen (s. Tab. VII Vers. Nr. 35).

28 Tage nach der Virusinjection schien die immunisirende Wirkung des Blutes schon ein wenig abgeschwächt. Im Versuch Nr. 36 entging dem Tode nur ein einziges mit 0·1 ccm immunem Blutserum vorbehandeltes Meerschweinchen, während alle anderen nach $^3/_4$ Oese Choleracultur der Infection erlagen. Aber im Uebrigen zeigte sich auch hier eine deutliche Wirkung dadurch, dass im Augenblick des Todes die Vibrionen fast vollständig zu Grunde gegangen waren.

Das Blut durch 7 bis 8 Viruseinspritzungen sorgfältig immunisirter Thiere ist im hohem Grade wirksam. Seine Immunisirungseigenschaften sind so stark ausgeprägt, dass die Meerschweinchen, mit 1 ccm dieses Blutes vorbehandelt, 24 Stunden darnach eine Virusdosis ertragen, welche 60 mal grösser ist, als die maximale, für gesunde Meerschweinchen eben tödtliche Dosis (s. Tab. VIII Vers. Nr. 37). Die Entfaltung einer immunisirenden Wirkung dieses Blutserums ist noch ersichtlich, wenn sehr kleine Mengen, z. B. 0·005 ccm, intraperitoneal oder 0·1 ccm subcutan eingespritzt werden. Die angegebene Dosis genügt, um die Meerschweinchen gegen $^3/_4$ Oese Choleracultur zu schützen.

Tabelle VIII.

Immunisirende Wirkung des Blutes der gegen Cholera durch mehrere Virusinoculationen immunisirten Meerschweinchen.

Nummer der Versuche	Nummer der Meerschweinch.	Körpergewicht grm	Menge des injicirten Serums ccm	Zeit der Infection	Cholera-Virusdosis	Bemerkungen	Erfolg
Nr. 37. Blut, hochimmunisirten Meerschweinchen 10 Tage nach der letzten Schutzimpfung entnommen.	I	250	1 Serum intraperitoneal	24	$2^1/_2$ Oes. Ch. intraperit.	Temperaturabfall b. z. 35·3	lebt
	II	270	1 „ „		$5^1/_2$ Oes. Ch. intraperit.	„ 30·2	lebt
	III	270	0·01 „ „		$^3/_4$ Oese Cholera intraperit.	„ 35·6	lebt
	IV	260	0·01 Serum + 0·1 phys. Kochsalzlös. intraperit.			„ 34·7	lebt
	V	280	0·005 „ + 0·1 „			„ 30·2	lebt
	VI	250	0·001 „ + 0·1 „			todt nach Ablauf v. 10 St. Allg. Inf.	†
	Control.	270	0·1 phys. Kochsalzlösung intraperitoneal			„ 9 St. „	†
Dasselbe Blut.	I	350	1 Serum subcutan	24	$^3/_4$ Oese Cholera intraperit.	Temperaturabfall b. z. 34·5	lebt
	II	310	0·1 „ „			„ 33·2	lebt
	III	240	0·01 „ „			todt nach Ablauf v. 18 St. Localaff.	†
	Control.	265	1 gesundes Meerschweinchenblutserum			„ 12 St. „	†

Tabelle IX.

Heilende Wirkung des hochimmunen Meerschweinchenblutserums.

Nr. 38. Blut, hochimmunisirten Meerschweinchen 10 Tage nach der letzten Schutzimpfung entnommen.	I	250	$^1/_2$ Oese Cholera intraperit. Nach Ablauf von 1 Std. Temperatur 38·6. Das Thier erhält 1 ccm Serum in Bauchhöhle.	bleibt am Leben	lebt
	II	260	$^1/_2$ Oese Cholera intraperit. Nach Ablauf von 2 Std. Temperatur 36·5. Das Thier erhält 1 ccm Serum in Bauchhöhle	bleibt am Leben	lebt
	III	275	$^1/_2$ Oese Cholera intraperit. Nach Ablauf von 3 Std. Temperatur 35.4. Das Thier erhält 1 ccm Serum in Bauchhöhle	todt nach 15 Stunden, nach Virus-einspritzung Peritoneum steril	†
	Control.	210	$^1/_2$ Oese Cholera	todt nach Ablauf v. 10 St. Localaff.	†

Neben der immunisirenden Eigenschaft besitzt das Blut hoch immunisirter Thiere auch eine heilende Fähigkeit. Mit $^1/_2$ Oese Choleracultur inficirte Meerschweinchen wurden durch Intraperitonealinjection von 1 ccm Blutserum $1^1/_2$ bis 2 Stunden nach der Infection in einer kleinen Versuchsreihe vom Tode gerettet, falls die Körpertemperatur im Momente der Blutserumeinspritzung nicht unter 36·5° gesunken war. Beifolgende Tabelle IX möge dies beweisen.

Es wird aus diesen Versuchen klar, dass die schützenden Effecte, welche man mit dem Blute sorgfältig gegen Cholera immunisirter Meerschweinchen erhält, erheblich stärker sind als diejenigen, welche man bei der Vorbehandlung der Thiere mit den verschiedenen, von mir untersuchten Flüssigkeiten und Lösungen beobachtet.

Wenn wir das Gewicht der Meerschweinchen zu 200 grm, die Quantität der eingespritzten Flüssigkeit intraperitoneal auf 1 ccm, subcutan auf 10 ccm, die Zeit nach der Injection der Flüssigkeit 24 Stunden annehmen, so erleidet die maximale nicht tödtliche Dosis des Choleravirus, mit welchem ich gearbeitet habe, je nach der Vorbehandlung mit verschiedenen Flüssigkeiten folgende Veränderungen:

Für gesunde Meerschweinchen	$^1/_{15}$ Oese
„ mit Wasser vorbehandelte	$^1/_3$ „
„ „ Harn „ „	$^1/_2$ „
„ „ Bouillon „ „	$^2/_3$ „
„ „ menschlichem Blutserum „ . . .	$^3/_4$ „
„ „ 2proc. Nucleïnlösung „ . . .	1 „
„ „ Tuberculin „ . . .	1 „
„ „ Blutserum hochimmunisirter Meerschweinchen „ . . .	4 „
„ sorgfältig immunisirte Meerschweinchen 24 Stunden nach der letzten Virusinoculation	$4^1/_2$ „
„ dieselben Thiere 10 Tage nach der letzten Inoculation	2—$2^1/_2$ „

Alle diese Zahlen machen allerdings keinen Anspruch auf absolute Grössen, es sind Durchschnittszahlen, jedoch präcis. Im Einzelfalle sind Abweichungen möglich, theils in Folge der Schwierigkeit, gleiche Bedingungen bei den Versuchen zu treffen, theils in Folge der so ungleichen individuellen Eigenschaften der Thiere.

IV.

Ich habe das Blut von acht Personen, welche Cholera überstanden haben, untersucht. Hr. Prof. Dr. R. Pfeiffer, welcher im Juni v. J. in Folge von Laboratoriumsinfection an Cholera erkrankt war, bot mir liebenswürdig für meine Untersuchungen sein eigenes Blut an.

1. Das Blut Prof. Dr. R. Pf.'s wurde von mir drei Monate nach dem Anfange der Krankheit untersucht.

2. Das Blut eines 35jährigen Mannes (Karting) sechs Tage nach der Genesung und zehn Tage nach dem Anfange der Krankheit. Der Fall war ein schwerer, alle Cholerasymptome waren scharf ausgesprochen.

3. Das Blut eines 30jährigen Mannes (Tiede), acht Tage nach der Genesung und 12 Tage nach dem Anfange der Krankheit entnommen. Ein sehr schwerer Fall, mit mehr als zwei Tage lang dauerndem comatösen Zustande, Krämpfen, Temperaturabfall und den übrigen Cholerasymptomen.

4. Das Blut einer 43jährigen Dame (Carolina Chus), untersucht am 12. Tage nach der Genesung oder am 16. Tage der Erkrankung. Der Krankheitsverlauf war von schweren Symptomen begleitet. Coma während einiger Tage.

Das sub 2, 3 und 4 erwähnte Blut wurde den Patienten von mir bei ihrem Aufenthalt im Allg. Krankenhaus zu Hamburg entnommen.[1]

5. Das Blut einer 55jährigen Dame (Frau Kemper), untersucht sechs Wochen nach der Erkrankung. Dieser Fall gehörte zu den schwersten. Die Reconvalescenz wurde durch langdauernde profuse Diarrhöen aufgehalten, in welchen noch fünf Wochen lang Kommabacillen nachweisbar waren. Hr. College Dr. Frosch[2] hatte die Liebenswürdigkeit, bei seinem Aufenthalt in Solingen Blut der genannten Frau zu entnehmen und es an mich zu senden.

Neben diesen fünf sehr sorgfältig von mir untersuchten Fällen habe ich noch einige Versuche mit Blut von drei Cholerareconvalescenten (Herren B., Sch. und S.) angestellt. Das Blut wurde diesen Patienten fünf resp. sechs Wochen nach der Erkrankung entnommen und mir von Dr. R. Pfeiffer liebenswürdiger Weise aus Stettin geschickt.

---

[1] Hierbei beehre ich mich, dem Hrn. Director des Hamburger Allgemeinen Krankenhauses, Hrn. Prof. Dr. Rumpf, meinen Dank auszusprechen für sein liebenswürdiges Entgegenkommen. Auch dem Hrn. Collegen Dr. Kraft sei hier mein Dank für seine Mithülfe ausgesprochen.

[2] Ich sage dem Hrn. Dr. Frosch meinen grössten Dank für seine liebenswürdige Mitwirkung.

Die Versuche, welche bisher mit dem Blute von Choleraconvalescenten durch Lazarus, Klemperer u. A. angestellt worden waren, litten an einem principiellen Fehler. Die genannten Autoren injicirten nämlich das immunisirende Serum den Meerschweinchen intraperitoneal gemischt mit irgend einer von ihnen offenbar für indifferent gehaltenen Flüssigkeit, beispielsweise physiologische Kochsalzlösung oder Bouillon. Wir haben schon oben gesehen, dass die Injection von Bouillon oder Kochsalzwasser für sich allein den Meerschweinchen einen gewissen Grad von Resistenz gegen die intraperitoneal einverleibten Kommabacillen verleihen kann. Es war daher nothwendig, in einer Versuchsreihe, welche specifisch immunisirende Eigenschaften des Blutes von Choleraconvalescenten nachweisen will, die Wirkung der beigemischten Flüssigkeiten irgendwie in Rechnung zu ziehen bezw. zu beseitigen. Aus diesem Grunde stellte ich mit den fünf von mir untersuchten Blutproben je vier Versuchsreihen an.

Bei der ersten Versuchsreihe wurde das fragliche Blutserum den Meerschweinchen intraperitoneal in Dosen von 0·01 bis 0·05 ccm ganz rein, ohne jede Zumischung von Bouillon oder Wasser, eingespritzt.[1] 24 Stunden nach der Seruminjection inficirte ich die Thiere mit je $^1/_4$ Oese Choleracultur.

Bei der zweiten Versuchsreihe spritzte ich das Blutserum in Dosen von 0·1, 0·01, 0·001 ccm Meerschweinchen intraperitoneal mit Zusatz von 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung ein. Die Controlthiere bekamen das Blutserum normaler Menschen in entsprechenden Dosen ebenso mit Zumischung von 1 ccm Kochsalzlösung. Nach Ablauf von 24 Stunden wurden die Thiere mit je $^3/_4$ Oese Choleracultur inficirt. Die Dosis war absichtlich so hoch gewählt worden, weil meine zahlreichen Versuche mir den Beweis geliefert haben, dass die Injection von 1 ccm Kochsalzlösung die Meerschweinchen zwar in einer Anzahl von Fällen gegen $^1/_2$ Oese Choleracultur schützt, dass aber höhere Dosen auch bei den mit Kochsalzlösung vorbehandelten Thieren sicher den Tod herbeiführen.

Bei der dritten Versuchsreihe wurde das Blutserum in Dosen von 0·1, 0·01, 0·001 ccm, ebenso wie bei den vorigen Versuchen, Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt. Als Aufschwemmungsflüssigkeit diente wieder die Kochsalzlösung, aber in der zehnfach geringeren Menge von 0·1 ccm pro Injection, eine Menge, welche, wie ich mich überzeugt habe, den Ablauf der Cholerainfection vom Peritoneum aus nur in sehr geringem Maasse beeinflusst. Jedes Thier wurde nach 24 Stunden mit je $^1/_2$ Oese Choleracultur inficirt.

[1] Die Methode der intraperitonealen Einspritzung solcher kleinen Quantitäten von Flüssigkeiten ist sehr einfach. Sie findet ihre Beschreibung in Cap. V dieser Arbeit.

Bei der vierten Versuchsreihe habe ich das Blutserum in Dosen von 0·01 bis 1·0 ccm Meerschweinchen subcutan eingespritzt. Die Controlthiere behandelte ich mit entsprechenden Dosen Blutserums normaler Menschen ebenfalls subcutan. Die Cholerainfection mit $^1/_2$ bis $^3/_4$ Oese Choleravirus erfolgte nach 24 Stunden.

Tabelle X.

Immunisirende u. heilende Eigenschaft des Blutes choleraheilter Menschen.

Blut, Dr. R. Pfeiffer 3 Monate nach Beginn der Krankheit entnommen.

Nr. d. Vers.	Nr. der Meerschw.	Körpergewicht grm	Menge des eingespritzten Serums ccm	Zeit der Infection Std.	Virusdosis	Bemerkungen	Erfolg
			In's Peritoneum				
39	I	300	0·01 Serum ohne Kochsalzlösung	24	$^1/_4$ Oese Cholera intraperit.	Localaffection	†
	II	350	desgl.			„	†
	Contr.	350	0·01 Serum des gesunden Menschen			„	†
40	I	230	0·1 Serum + 1 ccm physiol. Kochsalzlös.	24	$^3/_4$ Oese Cholera intraperit.	Localaffection	†
	II	230	0·01 desgl.			„	†
	III	230	0·001 desgl.			„	†
	Contr.	240	1 ccm physiologische Kochsalzlösung			„	†
41	I	230	0·1 Serum + 0·1 ccm physiol. Kochsalzlös.	24	$^1/_2$ Oese Cholera intraperit.	Localaffection	†
	II	240	0·01 desgl.			„	†
	III	230	0·001 desgl.			„	†
	Contr.	220	0·1 physiologische Kochsalzlösung			„	†
			subcutan				
42	I	250	0·5 ccm	24	$^3/_4$ Oese Cholera intraperit.	Allgemeine Infection	†
	II	260	1·0 „			„	†
	Contr.	240	1·0 „ Serum des gesunden Menschen			„	†

Blut, Hrn. Karting 10 Tage nach Beginn der Krankheit entnommen.

In's Peritoneum

Nr. der Vers.	Nr. der Meerschw.	Körpergewicht grm	Menge des eingespritzten Serums ccm	Zeit der Infection Std.	Virusdosis	Bemerkungen	Erfolg
43	I	210	0·01 ohne Wasser	24	1/4 Oese Cholera intraperit.	todt n. 9 Std. Localaffection	†
	II	200	desgl.			„ 12 „ „	†
	Contr.	180	0·01 Serum des gesunden Menschen			„ 12 „ „	†
44	I	300	0·1 Serum + 0·1 Kochsalzlösung	24	1/2 Oese Cholera intraperit.	todt n. 12 Std. Localaffection	†
	II	300	0·01 „			„ 13 „ „	†
	III	250	0·001 „			„ 12 „ „	†
	Contr.	300	0·1 Kochsalzlösung			„ 15 „ „	†
45	I	300	0·01 Serum + 1·0 Kochsalzlösung	24	3/4 Oese Cholera intraperit.	todt n. 15 Std. Localaffection	†
	II	280	0·001 „			„ 14 „ „	†
	Contr.	290	1·0 Kochsalzlösung			„ 18 „ „	†
			subcutan				
46	I	300	1·0	24	3/4 Oese Cholera intraperit.	todt nach 16 Std. allg. Infect.	†
	II	270	1·0 Serum des gesunden Menschen			„ 14 „ „	†

Blut, Hrn. Tiede 12 Tage nach Beginn der Krankheit entnommen.

In's Peritoneum

47	I	250	0·01 ohne Kochsalzlös.	24	1/4 Oese	todt n. 10 Std. Allg. Infect.	†
	II	220	0·05 „ „			„ 9 „ „	†
	Contr.	180	0·05 gesundes Menschenblutserum			„ 12 „ „	†
48	I	220	0·1 Serum + 0·1 physiol. Kochsalzlös.	24	1/2 Oese Cholera intraperit.	todt n. 10 Std. Allg. Infect.	†
	II	210	0·01 + „			„ 8 „ „	†
	III	210	0·001 + „			„ 9 „ „	†
	Contr.	230	0·1 phys. Kochsalzlös.			„ 9 „ „	†
49	I	250	0·1 + 1·0 physiol. Kochsalzlösung	24	3/4 Oese Cholera intraperit.	todt n. 14 Std. Allg. Infect.	†
	II	250	0·01 + „			„ 15 „ „	†
	Contr.	270	1·0 phys. Kochsalzlös.			„ 13 „ „	†
			subcutan				
50	I	250	1·5	24	3/4 Oese Cholera intraperit.	todt nach 10 Stunden	†
	Contr.	270	1·5 gesundes Menschenserum			„ „ 14 „	†

Blut, Frau Carolina Chus 16 Tage nach der Erkrankung entnommen.

Nr. der Vers.	Nr. der Meerschw.	Körpergewicht grm	Menge des eingespritzten Serums ccm	Zeit der Infection Std.	Virusdosis	Bemerkungen	Erfolg
			In's Peritoneum				
51	I	210	0·01 ohne Kochsalzlös.	24	1/4 Oese Cholera intraper.	todt n. 16 Std. Localaffection	†
	II	200	0·05 „ „			„ 30 „ Perit. steril	†
	Contr.	180	0·05 gesundes Menschenblutserum			„ 12 „ Localaffection	†
52	I	250	0·1 + 0·1 physiol. Kochsalzlösung	24	1/2 Oese Cholera intraper.	Temperaturabfall b. z. 32·3	lebt
	II	220	0·01 + „			todt n. 24 Std. Per. steril.	†
	III	220	0·001 + „			„ 20 „ Localaffect.	†
	Contr.	200	0·1 phys. Kochsalzlös.			„ 9 „ „	†
53	I	250	0·01 + 1·0 physiolog. Kochsalzlösung	24	3/4 Oese Cholera intraper.	todt n. 30 Std. Per. steril.	†
	II	240	0·001 + „			„ 24 „ Localaffect.	†
	Contr.	230	1·0 phys. Kochsalzlös.			„ 15 „ Allg. Infect.	†
			subcutan				
54	I	250	1·0	24	3/4 Oese Cholera intraper.	todt n. 20 Std. Localaffect.	†
	Contr.	250	1·0 gesundes Menschenblutserum			„ 14 „ „	†

Blut, Frau Kemper 6 Wochen nach Beginn der Krankheit entnommen.

			In's Peritoneum				
55	I	260	0·01 ohne Kochsalzlös.	24	1/4 Oese Cholera intraper.	Temperaturabfall b. z. 35·2	lebt
	II	250	0·01 „ „			„ 36·3	„
	Contr.	230	0·01 gesundes Menschenblutserum			todt n. 14 Std. Localaffect.	†
56	I	245	0·1 Serum + 0·1 physiol. Kochsalzlös.	24	1/2 Oese Cholera intraper.	Temperaturabfall b. z. 34·5	lebt
	II	245	0·01 S. + „			„ 33·4	„
	III	240	0·001 S. + „			todt n. 24 Std. Perit. steril.	†
	Contr.	250	0·1 phys. Kochsalzlös.			„ 11 „ Allg. Infect.	†
57	I	250	0·01 Serum + 1·0 physiol. Kochsalzlös.	24	3/4 Oese Cholera intraper.	Temperaturabfall b. z. 33·0	lebt
	II	230	0·001 S. + „			todt n. 30 Std. Perit. steril.	†
	III	270	0·0001 S. + „			„ 19 „ Localaffect.	†
	Contr.	260	1·0 phys. Kochsalzlös.			„ 12 „ „	†

(Fortsetzung.)

Blut, Frau Kemper 6 Wochen nach Beginn der Krankheit entnommen.

Nr. der Vers.	Nr. der Meerschw.	Körpergewicht grm	Menge des eingespritzten Serums ccm	Zeit der Infection Std.	Virusdosis	Bemerkungen	Erfolg
58	I	220	0·5 intraperitoneal	24	2 Oesen intrap.	Temperaturabfall b. z. 36·0	lebt
	II	230	1 „		2 1/2 Oes. intrap.	„ 35·4	lebt
	III	270	1 „		5 1/2 Oes. intrap.	„ 30·2	lebt
	Contr.	220	1 gesundes Menschenblutserum		1 1/2 Oes. intrap.	todt nach 12 St. Localaffection	†
			subcutan				
59	I	270	1 Serum	24	3/4 Oese Chol. intrap.	Temperaturabfall b. z. 36·5	lebt
	II	230	0·5 „			„ 35·0	lebt
	III	260	0·1 „			„ 32·0	lebt
	IV	245	0·01 + 1 physiol. Kochsalzlösung			todt nach Ablauf v. 24 Std.	†
	Contr.	250	1 gesundes Menschenserum			„ 10 „	†
			Heilende Wirkung des Blutes (Frau Kemper.)				
60	I	245	3/4 Oese Ch. intraperit. Nach Ablauf v. 1 St. Temperatur 37·5. Thier erhält 1 Serum in die Bauchhöhle			bleibt am Leben	lebt
	II	260	3/4 Oese Ch. intraperit. Nach Ablauf v. 2 St. Temperatur 35·5. Thier erhält 1 Serum in die Bauchhöhle			„	lebt
	III	310	3/4 Oese Ch. intraperit. Nach Ablauf v. 3 St. Temperatur 35·4. Thier erhält 1 Serum in die Bauchhöhle			todt nach 17 St. Virusinject. Peritoneum steril	†
	Contr.	250	1/4 Oese Cholera intraperitoneal			todt nach 12 St. Localinfect.	†

Blut, Hrn. B. 6 Wochen nach Beginn der Krankheit entnommen.

61	I	255	0·1 Ser. + 0·5 Kochsalzlös. intraperit.	24	3/4 Oese Chol. intrap.	Temperaturabfall b. z. 35·0	lebt
	II	265	0·01 + „			„ 35·0	lebt
	III	250	0·005 + „			„ 30·0	lebt
	Contr.	235	0·5 Kochsalzlösung intraperitoneal			todt nach Ablauf v. 12 St.	†

(Fortsetzung.)

Blut, Hrn. Sch. 5 Wochen nach Beginn der Krankheit entnommen.

Nr. der Vers.	Nr. der Meerschw.	Körpergewicht grm	Menge des eingespritzten Serums ccm	Zeit der Infection Std.	Virusdosis	Bemerkungen	Erfolg
62	I	265	0·1 Ser. + 0·5 Kochsalzlös. intraperit.	24	$^3/_4$ Oese Chol. intrap.	Temperaturabfall b. z. 32·5	lebt
	II	250	0·01 + „			„ 32·0	lebt
	III	260	0·005 + „			todt n. Ablauf 24 St. Intoxicat.	†
	Contr.	255	0·5 Kochsalzlösung intraperitoneal			„ 12 „ Infection	†

Blut, Hrn. J. 6 Wochen nach Beginn der Krankheit entnommen.

63	I	280	0·1 Ser. + 0·5 Kochsalzlös. intraperit.	24	$^3/_4$ Oese Chol. intrap.	Temperaturabfall b. z. 30·6	lebt
	II	275	0·01 + „			„ 29·3	lebt
	III	270	0·005 + „			todt nach 18 Stunden	†
	Contr.	260	0·5 Kochsalzlösung intraperitoneal			„ 15 „	†

Die Resultate dieser Versuche, wie aus Tab. X erhellt, sind die folgenden:

Das Blut des Hrn. Dr. Pf. hatte keine specifisch immunisirende Eigenschaft. Alle mit diesem Blutserum vorbehandelten und nachher mit Cholera inficirten Thiere starben gleichzeitig mit den Controlthieren. Indessen hatte dasselbe Blut, vier Wochen nach dem Beginn der Erkrankung entnommen, nach Untersuchungen von Dr. Pfeiffer sehr stark immunisirende Eigenschaften (vergl. R. Pfeiffer S. 247 u. 248), (s. Tab. X, Versuch Nr. 39, 40, 41, 42).

Im Blute von Karting und Thiede, das erste 10, das zweite 12 Tage nach der Erkrankung untersucht, fand ich ebenfalls keine specifisch immunisirenden Eigenschaften. Die zuerst mit dem Blutserum vorbehandelten und nach 24 Stunden mit Cholera inficirten Meerschweinchen gingen gleichzeitig mit den Controlthieren zu Grunde (s. Tab. X, Vers. Nr. 43 bis 50).

Das Blut von Carolina Chus, welches 16 Tage nach der Erkrankung entnommen wurde, hatte unzweifelhaft eine, wenn auch sehr schwache, specifische Wirkung. Die intraperitoneal mit 0·1 ccm und subcutan mit 1 ccm dieses Blutes vorbehandelten Thiere überstanden nach 24 Stunden eine Infection von $^3/_4$ Oese Choleracultur. Die übrigen Meerschweinchen

dagegen, welche mit kleineren Dosen des Blutserums vorbehandelt wurden, erlagen zwar der Infection, der Tod aber erfolgte sehr viel später als bei den Controlthieren und ausserdem fand sich, wie dies bei immunisirten Thieren die Regel ist, das Peritoneum steril im Gegensatz zu den Controlthieren, welche an einer allgemeinen Cholerainfection verendeten (s. Tab. X, Vers. Nr. 51 bis 54).

Das Blut von Frau Kemper, welches sechs Wochen nach der Erkrankung zur Untersuchung kam, erwies sich in hohem Grade activ, seine specifisch immunisirenden Eigenschaften waren so stark, dass die mit 1 ccm des Blutserums intraperitoneal vorbehandelten Meerschweinchen Tags darauf die maximale Virusdosis vertrugen von 2 Oesen = 4 mg pro 100 grm Körpergewicht. Kleine Quantitäten desselben Blutes, wie z. B. 0·01 ccm intraperitoneal oder 0·1 bis 0·05 ccm subcutan eingespritzt, riefen ebenfalls eine sehr starke Schutzwirkung gegen Cholera hervor. Die untere Grenze der Dosis, wobei noch eine immunisirende Wirkung ersichtlich war, betrug intraperitoneal 0·005 und subcutan 0·05 grm. Das Blut von Frau Kemper zeigte neben der immunisirenden auch noch eine heilende Eigenschaft. Mit $^3/_4$ Oese Choleracultur inficirte Meerschweinchen konnten durch intraperitoneale Injection von 1 ccm Blutserum vom Tode gerettet werden, wenn im Momente der Blutserumeinspritzung die Körpertemperatur nicht unter 35·6 ° C. gesunken war, oder wenn die Injection spätestens $1\,^1/_2$ bis 2 Stunden nach der Cholerainfection stattgefunden hatte (s. Tab. X, Vers. Nr. 55 bis 60).

Das Blut endlich, welches von drei Cholerareconvalescenten aus Stettin stammte, war ebenfalls sehr wirksam. Minimale Quantitäten, wie 0·005 ccm dieses Blutes, intraperitoneal eingespritzt, genügten, um die Meerschweinchen gegen Cholera zu immunisiren (s. Tab. X, Vers. Nr. 61 bis 63).

Wir sehen also, dass die Resultate meiner Versuche über die heilende Wirkung des Blutes von Cholerareconvalescenten sich mit denen von Wassermann völlig decken. Die immunisirende Kraft erwies sich dagegen bei Weitem geringer als nach den Versuchen von Lazarus, Klemperer und Wassermann. Diese Abweichungen resultiren daraus, dass die obengenannten Autoren bei ihrer Dosenbestimmung die Wirkung der dem immunen Serum zugemischten Flüssigkeiten ausser Acht liessen.

Es ist also klar, dass das Blut von Cholerareconvalescenten eine specifische immunisirende und heilende Eigenschaft besitzt. Diese Eigenschaft wird stets im Blute solcher Menschen beobachtet, und in Folge dessen hat sie nicht die Bedeutung eines zufälligen Phänomens, wie es von Metschnikoff betont wurde.

Das interessanteste Ergebniss meiner Untersuchungen ist folgendes:

Das Blut von Choleraconvalescenten erlangt seine specifischen Eigenschaften nicht früher als im Anfang der dritten Woche der Erkrankung. Von der vierten bis sechsten Woche ist seine specifische Wirkung am stärksten, drei Monate nach der Erkrankung dagegen verliert das Blut diese specifischen Eigenschaften wieder vollständig.

V.

Wir haben gesehen, dass man auf die verschiedenen Methoden den Meerschweinchen einen gewissen Schutz gegen die intraperitoneale Infection mit Choleravirus verleihen kann. Den Mechanismus dieser Schutzwirkung werde ich versuchen, in den unten folgenden Capiteln zu erforschen.

R. Pfeiffer und Wassermann hatten angegeben, dass die immunisirten Meerschweinchen nur gegen das lebende Virus, nicht aber gegen die Toxine geschützt sind, ferner, dass auch das hochgradig immunisirende Serum von Choleraconvalescenten zwar bactericide, aber keinerlei antitoxische Wirkung zu entfalten vermag. Diese Angaben haben bisher nur durch Sobernheim Bestätigung erfahren, sind aber von anderen Autoren, Gamaleia, Ketscher, Pawlowsky u. s. w. vollständig ausser Acht gelassen worden, da diese Autoren auch in ihren letzten Publicationen immer noch von Choleraantitoxinen sprechen. Ich habe daher dieser Frage meine Aufmerksamkeit zugewidmet.

1. Bei den Versuchen mit Choleratoxinen kamen 18—20stündige Agarculturen zur Anwendung, welche 1 bis 2 Stunden lang durch Chloroformdämpfe sterilisirt wurden. Man giesst 2 bis 3 Tropfen Chloroform vorsichtig auf den Boden des die Choleracultur enthaltenden Agarröhrchens und lässt die sich entwickelnden Dämpfe im Brütschrank 2 Stunden einwirken. Die minimale tödtliche Dosis der auf diese Weise sicher sterilisirten Choleracultur betrug 5 ^{mg} pro 100 ^{grm} Körpergewicht.

Die Immunisirung der Meerschweinchen geschah durch 5 bis 10 Einspritzungen des lebenden Virus. Bei jedem von den 6 Versuchen experimentirte ich mit je zwei immunisirten Meerschweinchen, von denen das eine subcutan, das andere intraperitoneal immunisirt war.

Diese Experimente ergaben Folgendes:

Die mit je 8 bis 10 intraperitonealen Einspritzungen vorbehandelten Meerschweinchen gingen nach Beibringung der für gesunde Meerschweinchen als tödtlich befundenen Toxindosis gleichzeitig mit den Controlthieren, ja einige sogar früher, zu Grunde. Von den vier, mit je fünf intraperitonealen Injectionen vorbehandelten Meerschweinchen, starben zwei, die anderen zwei blieben nach Ueberstehen heftiger Intoxicationserscheinungen

am Leben. Diejenigen Thiere endlich, bei welchen die Immunisation durch subcutane Einspritzungen erzielt wurde, kamen gleichzeitig mit den Controlthieren um. Es ist bemerkenswerth, dass bei den intraperitoneal immunisirten Meerschweinchen, obgleich sie manchmal etwas grössere Toxindosen als die gesunden zu vertragen scheinen, dennoch schwere Intoxicationssymptome auftreten. Deswegen darf der geringe Grad von Resistenz gegen die Toxine, welche hierbei vielleicht zu Tage tritt, nicht etwa antitoxischen Eigenschaften ihres Blutes zugeschrieben werden. Das beweist auch folgende merkwürdige Thatsache: die Immunität gegen die Toxine wird durch vielmalige Injectionen nicht erhöht, im Gegentheil, die mit vielmaligen Einspritzungen immunisirten Thiere erwiesen sich etwas empfindlicher gegen Toxine als die gesunden.

Ich studirte die antitoxischen Eigenschaften des Blutserums auch in vitro. Zu diesem Zwecke mischte ich der minimalen für gesunde Meerschweinchen tödtlichen Toxindosis 1 bis 2 ccm Blutserum hochimmunisirter Thiere oder gegen Cholera immuner Menschen (Frau Kemper) zu. Sofort darauf erhielt diese Mischung ein gesundes Meerschweinchen intraperitoneal injicirt. Zur Controle spritzte ich einem anderen normalen Meerschweinchen die entsprechende Toxindosis mit Blutserum gesunder Meerschweinchen gemischt ein. Die drei in dieser Richtung angestellten Versuche endeten mit dem Tode der Thiere.

Aus Obigem erhellt, dass das immune Blut weder in vitro noch im Organismus der Thiere eine Eigenschaft besitzt, welche die Choleratoxine zu neutralisiren im Stande wäre.

2. Die bactericiden Eigenschaften des Blutes der gegen Cholera immunisirten Thiere sind von Behring und Nissen,[1] Sobernheim, Pfeiffer und Wassermann u. A. sorgfältig studirt. Meine Beobachtungen darüber stimmen mit den Untersuchungen der genannten Autoren fast vollständig überein. Bemerkenswerth ist jedoch, dass das Blut der durch eine einmalige Einspritzung immunisirten Thiere, 24 Stunden nach der Injection, d. h. im Momente des höchsten Grades der Resistenz des Thieres entnommen, keine specifischen bactericiden Eigenschaften besitzt. Im Serum solchen Blutes wächst der Vibrio ebenso gut wie im Blutserum normaler Thiere. Das Blut sorgfältig vaccinirter Thiere, sowie dasjenige von Cholerareconvalescenten (Frau Kemper) zeigt eine gewisse, aber sehr geringe bakterientödtende Wirkung. Es ist für mich kein Zweifel daran, dass die bakterientödtende Eigenschaft des Blutes eine wesentliche Rolle in der Immunität gegen Cholera nicht spielt.

---

[1] Behring und Nissen. *Diese Zeitschrift.* 1892. S. 412.

3. Die im Blutserum der durch eine einmalige Viruseinspritzung, immunisirten Thiere gewachsene Choleracultur ist ebenso stark virulent wie diejenige, welche sich im Blutserum gesunder Meerschweinchen entwickelt hat. Es übt also das Blut der auf diese Weise vaccinirten Thiere keine abschwächende Wirkung aus. Es ist sehr leicht, den Nachweis zu liefern, dass der Vibrio auch unter der Einwirkung hochimmunen Menschenserums seine Virulenz nicht einbüsst. Ich übertrug 1 Oese Choleracultur in 2 ccm sehr wirksamen menschlichen Serums und brachte die Röhrchen 24 Stunden in den Brütschrank. Die daraus angelegten Agarculturen zeigten den ursprünglichen Virulenzgrad.

4. Gehen wir nun zum Studium des Zellenkampfes des Organismus gegen die Cholerainfection über. Es giebt nichts Leichteres, als die Entwickelung der Zellenreaction bei den mit Cholera intraperitoneal inficirten Meerschweinchen zu verfolgen. Unter normalen Verhältnissen findet sich bei gesunden Meerschweinchen in der Peritonealhöhle immer eine kleine Quantität durch Leukocyten leicht getrübten Exsudates. Bei mit Cholera inficirten Thieren findet sich in der Regel in der Bauchhöhle Exsudat in reichlicher Menge. Mit einem dünnen Glasröhrchen, dessen eines Ende zur Capillare ausgezogen ist, kann man sehr leicht durch die Bauchdecken durchdringen und einige Tropfen des darin befindlichen Exsudates herausziehen. Diese kleine Operation schadet, aseptisch ausgeführt, den Thieren gar nicht, und zu gleicher Zeit erlaubt sie die Entwickelung der Zellenreaction des inficirten Organismus mit grosser Genauigkeit zu verfolgen.[1]

Um eine klare Vorstellung über den Process des Zellenkampfes im inficirten Organismus zu gewinnen, müssen wir vor Allem die, durch Einspritzungen verschiedener saurer, alkalischer oder neutraler Flüssigkeiten, hervorgerufene Reaction im Thierorganismus einerseits, und die Reaction, welche durch Injection von Producten der Choleravibrionen andererseits bedingt wird, studiren.

Spritzen wir einem Meerschweinchen intraperitoneal 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung ein und untersuchen wir das Peritonealexsudat, sowie das Blut des Thieres in verschiedenen Zeitintervallen während der ersten 24 Stunden nach der Injection. Gleich nach der Einspritzung wird das Exsudat, welches, wie oben erwähnt, normal etwas trüb ist und eine Menge von Leukocyten enthält, durchsichtiger, die Zahl

[1] Zur Erleichterung der Operation ist es rathsam, eine kleine Stelle der Bauchhaut mit der Scheere abzuschneiden und dann in die Wunde das Glasröhrchen einzustechen. Selbstverständlich kann man auch in dieser Weise Injectionen von kleinen Flüssigkeitsmengen in's Abdomen ausführen.

der Leukocyten nimmt merklich ab. Diese Erscheinungen werden deutlicher und deutlicher, und 3 bis 4 Stunden nach der Injection wird das Exsudat sehr arm an Leukocyten — es tritt die Periode der negativen Chemiotaxis der Leukocyten ein. Hiernach kehrt die Zahl der Leukocyten nach und nach im Laufe einiger Stunden zur Norm zurück. Schon nach 8 bis 10 Stunden bemerkt man eine deutliche Vermehrung der Leukocyten, welche nach 24 Stunden ihr Maximum erreicht — Periode der positiven Chemiotaxis der Leukocyten. Ebensolche Schwankungen in der Zahl der Leukocyten werden auch im Blute beobachtet, natürlich in schwächerem Grade, als es im Abdominalexsudat der Fall ist. Der Ablauf dieser Erscheinungen wird bedeutend anders, falls das Quantum injicirter Flüssigkeit sehr gross ist, z. B. 8 bis 10 ccm beträgt, wenn auch der allgemeine Charakter ein und derselbe bleibt. Das Stadium der negativen Chemiotaxis nimmt dann eine längere Zeit in Anspruch und der Moment der höchsten Leukocytenentwickelung tritt nicht früher ein, als nach 24 Stunden; nach Injection sehr kleiner Dosen, z. B. 0·1 bis 0·5 grm, verläuft der Vorgang der negativen und positiven Chemiotaxis viel rascher, die beobachtete Schwankung im Leukocytengehalt ist aber dann viel weniger accentuirt.

Ganz ähnliche Erscheinungen werden beobachtet im Organismus der Meerschweinchen, denen Kochsalzlösung subcutan beigebracht worden ist. Kleine Wassermengen, wie z. B. 3 bis 6 ccm, üben fast gar keinen Einfluss auf die Leukocyten des Blutes und des peritonealen Exsudates aus. Will man durch subcutane Wasserinjectionen bemerkbare Schwankungen in der Zahl der Leukocyten im Blute, sowie im Peritonealexsudate hervorrufen, so muss ein sehr erhebliches Quantum, 15 bis 20 ccm mindestens, eingespritzt werden. Die Stärke und die Dauer der positiven und negativen Chemiotaxisperioden der Leukocytose sind immer parallel mit dem Quantum des injicirten Wassers. Die durch subcutane Injection hervorgerufene Diapedesis im Abdomen ist weniger energisch als die durch intraperitoneale Einspritzung erzielte. Um denselben Effect auf die Leukocytose des Peritoneum durch subcutane Injectionen zu erzielen, welchen man mit intraperitonealen Einspritzungen sicher hervorbringt, muss man 10 bis 15 mal grössere Flüssigkeiten in Anwendung ziehen.

Die Bouilloninjectionen, intraperitoneal von 1 ccm, subcutan von 10 bis 15 ccm, rufen im Blute und Peritonealexsudat, ganz ähnlich wie die Wasserinjection, Leukocytose hervor. Der Unterschied besteht nur in der Intensität des Processes. Das Studium der negativen Chemiotaxis der Leukocyten ist stärker ausgeprägt, ihre Zeitdauer ist eine längere. Im Momente der höchsten Leukocytosenentwickelung, d. h. 20 bis 24 Stunden nach der Injection, ist die Leukocytenzahl im Blut und im Exsudat unvergleichlich grösser als bei der Wasserinjection.

Noch wirksamer in dieser Beziehung ist das Blutserum gesunder Menschen oder Thiere.

Von allen von mir untersuchten Flüssigkeiten steht, was die Stimulirung der Zellenreaction des Organismus betrifft, die 2procentige Nucleïnsäurelösung obenan. Fünf, sechs Stunden nach der Injection von 1 ccm dieser Lösung ist das Peritonealexsudat klar und wie Wasser durchsichtig, enthält so wenig Leukocyten, dass es manchmal erst nach der Anfertigung von drei oder vier Präparaten gelingt, nur 3 bis 4 Leukocyten ausfindig zu machen. Mit dem Eintritt des Momentes der höchsten Leukocytosenentwickelung ändert es seine Beschaffenheit, wird trüb und dick wie Eiter. Jetzt findet man eine Unmenge von Leukocyten darin.

Wir sehen also, dass die Stärke der Zellenreaction des Organismus von der Qualität der eingespritzten Flüssigkeit abhängig ist. Die Kochsalzlösung regt diese Reaction am wenigsten an, dann kommt in aufsteigender Reihe das Blutserum gesunder Menschen, Nucleïnsäurelösung oder Tuberculin. Die Reactionsstärke ist auch von der Quantität der eingespritzten Flüssigkeit abhängig, je kleiner die Injectionsdosis, desto schwächer die Reaction und umgekehrt. Der Zusammenhang dieser Erscheinungen mit dem künstlich durch Einspritzung verschiedener Flüssigkeiten bei Thieren hervorgerufenen Unempfänglichkeitsgrade unterliegt keinem Zweifel.

Wenn wir Meerschweinchen mit wechselnden Dosen der durch Chloroform abgetödteten Choleraculturen behandeln, so bemerken wir, dass die negative Periode der Leukocytenchemiotaxis desto stärker auftritt, je höher die Dosis ist und auch desto länger anhielt; dass ferner das Eintreten des höchsten Grades der Leukocytoseentwickelung in folgender Relation steht mit der injicirten Toxindosis: je grösser die Toxindosis, desto später tritt der Moment des höchsten Reactionsgrades ein, desto reicher an Leukocyten erweist sich aber dann das Peritonealexsudat und das Blut. Ist die Toxindosis sehr gross, d. h. tödtlich für das Thier, so dauert die Periode der negativen Leukocytenchemiotaxis bis zum Tode desselben. In solchem Falle ist das Peritonealexsudat post mortem klar und fast frei von Leukocyten.

Bis jetzt haben wir gesehen, dass die Injectionen von verschiedenen Substanzen im Thierorganismus ganz gleichartige Processe der Zellenreaction hervorrufen. An dieser Reaction unterscheiden wir zwei Perioden: Im ersten Momente nach der Injection tritt eine mehr oder weniger starke Abnahme der normalen Leukocytenzahl im Blute und Peritonealexsudate des Thieres ein. In der zweiten Periode kehrt die Leukocytenzahl zur Norm zurück und nimmt mehr oder weniger rasch bis zum Maximum zu.

Besonders scharf ausgesprochen sind diese merkwürdigen Erscheinungen bei Injectionen immunen Serums. Die Periode der negativen Leukocytenchemiotaxis fehlt entweder ganz oder entzieht sich wegen ihrer Kürze der Beobachtung. Schon 10 Minuten nach der intraperitonealen Einspritzung von 1 ccm immunen Serums steigt die Quantität der Leukocyten im peritonealen Exsudate zweifellos. Diese Rundzellenansammlung nimmt mit einer ungewöhnlichen Schnelligkeit zu. In 24 Stunden erreicht sie ihr Maximum und das Exsudat wie das Blut enthalten eine Unmenge von Leukocyten.

Das immune Blutserum besitzt also in Hinsicht auf die von ihm hervorgerufene Zellenreaction im Organismus der Meerschweinchen specifische Eigenschaften, die sich im Fehlen der negativen Periode der Chemiotaxis, welche bei gewöhnlichem Blutserum wohl ausgeprägt ist, kund geben.

Nachdem wir uns mit der durch Injectionen von verschiedenen Substanzen angeregten Zellenreaction des Organismus bekannt gemacht haben, gehen wir auf deren Beziehungen ein mit der früher beschriebenen, auf diesem Wege erlangten Resistenz gegen Cholerainfection.

Spritzen wir einem gesunden Meerschweinchen intraperitoneal die tödtliche Dosis des Choleravirus, z. B. $^1/_2$ Oese, ein und untersuchen wir das Exsudat. Unmittelbar nach der Einspritzung wird es durchsichtig und enthält enorme Mengen von Cholerabacillen — die Leukocytose ist unterdrückt. Diese Erscheinungen bleiben bis zum Tode des Thieres unverändert.

Inficiren wir ein anderes gesundes Meerschweinchen mit der maximalen nicht tödtlichen Dosis einer Choleracultur, z. B. $^1/_{15}$ Oese intraperitoneal. In den ersten 5 bis 6 Stunden ist es leicht, die progressive und sehr auffallende Zunahme der Mikrobenzahl im Exsudate zu constatiren. Die Leukocytenzahl ist gering, sehr wenige von den Leukocyten schliessen Vibrionen ein, andere enthalten runde mit Anilinfarben leicht tingirbare Körperchen — Ueberreste zu Grunde gegangener Mikroben. Schon gegen Ende der 7. Stunde ändert sich das Bild: die Leukocytenzahl nimmt zu und dementsprechend greift eine Abnahme der frei in der Exsudatflüssigkeit befindlichen Vibrionen Platz. Die Mehrzahl von Leukocyten enthält Mikroben, andere runde Körperchen. Nach Ablauf von 8 bis 10 Stunden nach der Inoculation ist die Zahl der freien Mikroben schon sehr unbedeutend, diejenige der Leukocyten dagegen nimmt weiter zu. Die Leukocyten bilden nun Gruppen aus 10 bis 15 Elementen bestehend, von denen fast jedes mit Vibrionen oder Ueberresten derselben gefüllt ist. Der Process der Phagocytosis erreicht seinen grössten Entwickelungsgrad zwischen der 12. bis 15. Stunde nach der Injection. Freie

Vibrionen im Exsudate sind dann in sehr geringer Zahl zu finden. Nach der 20. Stunde ist die Anwesenheit von freien Kommabacillen nicht mehr nachweisbar. Hier und da finden sich die Leukocyten, deren Zahl auch bedeutend abgenommen hat, ganz vereinzelte Bacillen. Nach Ablauf von 24 Stunden kann man noch culturell die Anwesenheit von spärlichen Choleramikroben auf Agar nachweisen und erst nach 26 bis 27 Stunden wird der Bacillenvernichtungsprocess beendigt. Von da an ist die Anwesenheit von Vibrionen im Organismus des inficirten Thieres weder mikroskopisch noch culturell an den Tag zu legen. Das Peritonealexsudat ist durchsichtig, arm an Leukocyten, welche Gruppen aus 5 bis 10 Elementen bilden. Wenn wir das Thier nun weiter beobachten, so finden wir, dass nach 30 bis 40 bis 48 Stunden in dem Maasse wie sich das Thier von der überstandenen Krankheit erholt, seine Körpertemperatur zur Norm zurückkehrt und dass im peritonealen Exsudat eine progressive Vermehrung der Leukocytenzahl Platz greift. 48 bis 50 Stunden nach der Injection ist das Thier völlig genesen, seine Temperatur normal, das Peritonealexsudat dick wie Eiter und reich an Leukocyten. Dieses Moment entspricht dem höchsten Resistenzgrade des Thieres. In den folgenden 7 bis 8 Tagen wird die Leukocytose des Exsudates nach und nach schwächer, immerhin aber übertrifft sie noch merklich die Norm, bis endlich nach 10 bis 15 Tagen sich das normale Verhalten wiederherstellt.

Wenn wir einem, durch intraperitoneale Injection von 1 ccm Kochsalzlösung vorbehandelten Meerschweinchen die maximale nicht tödtliche Virusdosis von $^1/_3$ Oese einspritzen, so sehen wir, dass sich der Charakter des Vibrionenvernichtungsprocesses in nichts von demjenigen bei nicht vorbehandelten gesunden Meerschweinchen unterscheidet. Nur die Kraft, die Energie des Processes ist hierbei stärker ausgesprochen. Die Periode der negativen Chemiotaxis und zugleich diejenige der Mikrobenvermehrung ist kürzer und dauert nicht über 3 bis 4 Stunden. Ausserdem ist das Unterdrücken der Leukocytosis in dieser Periode weniger stark ausgesprochen als im Organismus der nicht vorbehandelten Meerschweinchen. Die Phagocytosis tritt früher ein. Schon eine Stunde nach der Virusinoculation enthalten viele Leukocyten Bacillen, andere schliessen runde Körperchen ein. Nach 4 bis 5 Stunden ist die Phagocytosis scharf ausgesprochen. Die Zahl der im Exsudate frei befindlichen Mikroben nimmt merklich ab, nach 10 bis 12 Stunden sind keine freien Vibrionen mikroskopisch zu entdecken und nach 16 bis 18 Stunden ist der Bacillenvernichtungsprocess beendigt, die Constatirung von Kommabacillen ist weder mikroskopisch noch culturell möglich.

Unvergleichlich schneller und lebendiger geht der Vibrionenvernichtungsprocess im Organismus der mit intraperitonealen Injectionen von

1ccm Bouillon vorbehandelten Meerschweinchen, obschon die maximale nicht tödtliche Virusdosis, $^2/_3$ Oese, für solche Thiere bedeutend grösser ist als für die mit Wasser vorbehandelten. Die Periode der negativen Chemiotaxis dauert nicht länger als zwei Stunden. Schon gleich darauf ist die Phagocytosis stark ausgesprochen und der ganze Process findet mit der 9. bis 10. Stunde sein Ende.

Bei Thieren, welche mit Injectionen von Blutserum gesunder Menschen intraperitoneal mit 1ccm, subcutan mit 10ccm vorbehandelt, und darnach mit der maximalen nicht tödtlichen Dosis des Choleravirus ($^3/_4$ bis 1 Oese) inficirt sind, ist der Vibrionenvernichtungsprocess sehr energisch. Die Periode der Mikrobenvermehrung dauert nicht über eine Stunde, die Unterdrückung der Leukocyten ist dabei wenig scharf ausgeprägt. Die phagocytäre Thätigkeit der Leukocyten nimmt schon $^1/_4$ Stunde nach der Infection ihren Anfang, der Moment der höchsten Entwickelung der Phagocytosis aber tritt nicht eher als nach $2^1/_2$ bis 3 Stunden ein. Nach Ablauf dieser Zeit ist die Zahl der freien Mikroben im Exsudate ganz gering. Schon nach der vierten Stunde sind mikroskopisch keine freien Vibrionen zu constatiren, die Leukocyten sind in grosser Menge vorhanden, manche unter ihnen schliessen Bacillen, andere Ueberreste derselben ein. Endlich nach 6 bis 7 Stunden ist das Exsudat ganz steril.

Noch schneller, energischer findet der Vibrionenvernichtungsprocess im Organismus der mit 1ccm 2procent. Nucleïnsäurelösung vorbehandelten Meerschweinchen statt. Die maximale nicht tödtliche Virusdosis für auf diese Weise vorbehandelte Thiere beträgt 1 bis $1^1/_4$ Oese. Schon 5 bis 10 Minuten nach der Injection fängt die Vernichtung der Mikroben durch die Leukocyten an. Nach zwei Stunden ist die Phagocytosis schon scharf ausgesprochen; in der dritten Stunde sind freie Mikroben im Exsudate nicht zu constatiren und gegen Ende der 5. bis 6. Stunde erreicht der Mikrobenvernichtungsprocess sein Ende.

Wir sehen also, dass die Schnelligkeit und Energie des Vernichtungsprocesses der Cholerabakterien im Organismus der durch Injectionen von verschiedenen Flüssigkeiten und Lösungen vorbehandelten Thiere in einer geradezu wechselseitigen Beziehung mit dem Unempfänglichkeitsgrade der Thiere gegen Cholerainfection steht. Je höher der Unempfänglichkeitsgrad ist, desto schneller findet die Mikrobenvernichtung statt. Die Wasserinjectionen schützen, wie wir gesehen haben, die Meerschweinchen gegen Cholerainfection in sehr schwachem Grade, sie rufen eine sehr mässige Zellenreaction im Thierorganismus hervor und dementsprechend nimmt der Mikrobenvernichtungsprocess im Organismus solcher Meerschweinchen bei Weitem eine grössere Zeitdauer in Anspruch als bei den durch Einver-

leibung von Bouillon, Nucleïn u. s. w. vorbehandelten Thieren. Der Zusammenhang aller dieser Erscheinungen unterliegt keinem Zweifel.

Nehmen wir nun ein Meerschweinchen, welches durch mehrere Inoculationen von Choleravirus immunisirt und dessen letzte Impfung vor 15 Tagen ausgeführt worden ist. Geben wir ihm intraperitoneal die maximale nicht tödtliche Virusdosis (sie beträgt für immunisirte Thiere dieser Art 2.5 mg oder $1^1/_4$ Oese pro 100 grm Körpergewicht). Bei Untersuchung des Peritonealexsudates gleich nach der Infection finden wir sehr wenig Leukocyten, welche alle von Mikroben vollgestopft sind. Freie Bacillen sind in Menge zu beobachten. Eine Viertelstunde später nimmt die Zahl der freien Mikroben deutlich ab, die Phagocytosis spricht sich sehr scharf aus. Viele Leukocyten enthalten runde Körperchen. Nach einer Stunde untersucht, enthält das Exsudat sehr wenig freie Bacillen, die Leukocyten sind mit Vibrionen überladen, und bilden Gruppen von 20 bis 30 Elementen, ihre Gesammtzahl ist dabei nicht sehr gross. Schon nach Ablauf von $1^1/_2$ Stunden können wir keine freien Mikroben mehr nachweisen. Von den Leukocyten, deren Zahl gering ist, schliessen die einen — Vibrionen, die anderen — runde Körperchen ein. Nach zwei Stunden begegnen wir hier und da noch den Leukocyten, welche Vibrionen in ihrem Leibe tragen, gegen Ende der dritten Stunde aber erreicht der Mikrobenvernichtungsprocess seinen Abschluss, das Exsudat wird steril.

Nehmen wir endlich ein sorgfältig immunisirtes Meerschweinchen, dessen letzte Schutzimpfung 24 Stunden vor der Infection stattgefunden hat, oder ein solches, welches 24 Stunden vor dem Versuche mit 1 ccm hochimmunen Serums vorbehandelt wurde. Spritzen wir solchen Thieren die maximale nicht tödtliche Virusdosis, welche in diesem Falle 4 bis 4.5 mg oder zwei Oesen pro 100 grm Gewicht beträgt, intraperitoneal ein, und untersuchen wir in verschiedenen Zeitabschnitten nach der Injection das Exsudat. Die Schnelligkeit des Vibrionenvernichtungsprocesses im Organismus solcher Thiere ist eine ausserordentliche. Schon gleich nach der Injection beobachten wir eine stark ausgesprochene Phagocytosis. Die Mikrobenzahl ist eine enorme, die der Leukocyten ebenfalls. Die letzteren sind mit Bacillen überfüllt. Schon nach einer Viertelstunde nimmt die Zahl der freien Mikroben mindestens um die Hälfte ab, das Innere der Leukocyten, welche in Unmenge vorhanden sind, ist entweder von Mikroben oder deren Ueberresten eingenommen. Eine Viertelstunde darauf ist die Zahl der freien Mikroben unbedeutend, diejenige der Leukocyten dagegen noch sehr gross, und der grösste Theil der letzteren enthält die Ueberreste der Bacillen. Drei Viertelstunden nach der Infection sind die freien Mikroben aus dem Exsudate schon verschwunden, die Leukocytenzahl

wird geringer, vereinzelte enthalten noch Vibrionen. Nach Ablauf von $1^1/_2$ Stunde dagegen erweist sich das Peritonealexsudat als ganz steril.

Es steht also die Schnelligkeit des Vibrionenvernichtungsprocesses bei gegen Cholera immunisirten Meerschweinchen in directer Abhängigkeit von dem Zustande der Leukocyten des Peritonealexsudates und Blutes des Thieres im Momente der Virusinoculation. Das Peritonealexsudat und das Blut der Thiere, deren letzte Schutzimpfung 24 Stunden vor der Infection mit der maximalen Virusdosis stattgefunden hat, sind reich an Leukocyten, dementsprechend ist auch der Resistenzgrad des Thieres der höchste und damit findet auch der Mikrobenvernichtungsprocess unvergleichlich schneller als bei ebenso gut immunisirten Thieren statt, mit welchen im Momente der normalen Leukocytosis des Peritonealexsudates und Blutes experimentirt wurde. Es ist demnach klar, dass die Zellenreaction des Organismus, die phagocytäre Thätigkeit der Leukocyten eine sehr wichtige Rolle bei dem Vibrionenvernichtungsprocess im Organismus gegen Cholera immunisirter Thiere spielt. Selbstverständlich können nicht alle Erscheinungen der Choleraimmunität vaccinirter Meerschweinchen durch Phagocytose aufgeklärt werden. Ohne Zweifel nehmen auch die specifischen Veränderungen der Gewebssäfte vaccinirter Thiere, vielleicht auch andere noch unbekannte Factoren daran ihren Antheil. Das Zusammenwirken aller dieser Factoren ist zum Verständniss der oben ausführlich beschriebenen Phänomene erforderlich.

Bemerkenswerth ist die Thatsache, dass, je schneller der Vibrionenvernichtungsprocess im Organismus der mit Choleravirus intraperitoneal inficirten Meerschweinchen stattfindet, desto früher auch die Intoxicationssymptome sich einstellen, die sich besonders im rapiden Temperaturabfall zu erkenen geben. Bei normalen mit Cholera intraperitoneal inficirten Meerschweinchen verläuft der Krankheitsprocess in den ersten 2 bis 3 Stunden von Steigerung der Körpertemperatur begleitet. Erst in der dritten Stunde nach Infection tritt bei solchen Thieren der mässige Temperaturabfall ein, welcher sehr verschieden, den Virusdosen entsprechend, sein Maximum erreicht (s. Tab. XI, Nr. 1, 2, 3).

Bei immunisirten Thieren dagegen sinkt die Körpertemperatur gleich nach der Virusinoculation sehr bedeutend. Schon im Anfange der zweiten Stunde nach der Inoculation erreicht sie ihr Minimum, in der dritten Stunde aber kommt sie wieder beinahe zur Norm zurück (s. Tab. XI, Nr. 4, 5, 6). Es scheint, dass nach dem Untergange der Vibrionen die Toxine befreit wären und dadurch die Intoxication des Thieres herbeiführen. Es zeigt sich demnach die Pfeiffer'sche Vermuthung, dass die Choleratoxine in den Bacillenleibern enthalten sind, im höchsten Grade wahrscheinlich.

Tabelle XI. Verhalten normaler (1—3) und immunisirter (4—6) Meerschweinchen bei intraperitonealer Injection des lebenden Choleravirus.

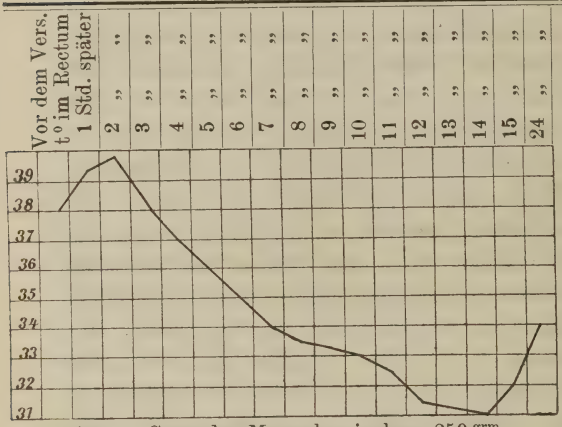


Fig. 1. Gesundes Meerschweinchen, 250 grm, bekommt 0·13 mg Cholera intraperitoneal.

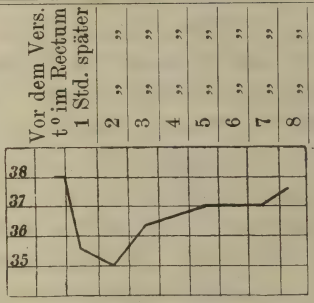


Fig. 4.

Immunisirtes Meerschweinchen, 350 g bekommt 3 mg Cholera intraperitone

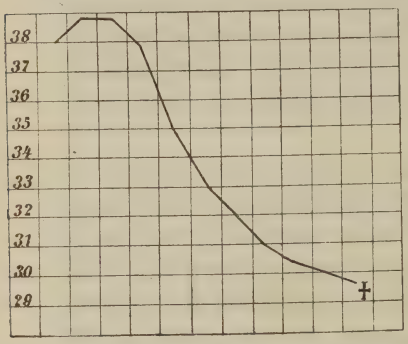


Fig. 2. Gesundes Meerschweinchen, 320 grm, bekommt 3 mg Cholera intraperitoneal.

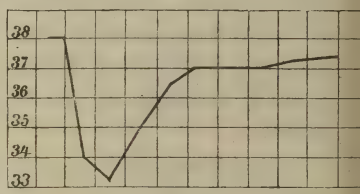


Fig. 5.

Immunisirtes Meerschweinchen, 330 g bekommt 4 mg Cholera intraperitone

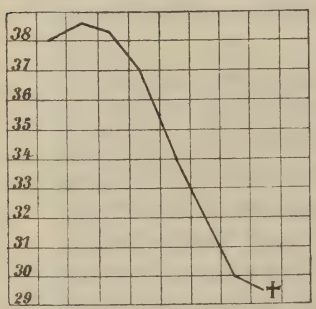


Fig. 3. Gesundes Meerschweinchen, 330 grm, bekommt 4 mg Cholera intraperitoneal.

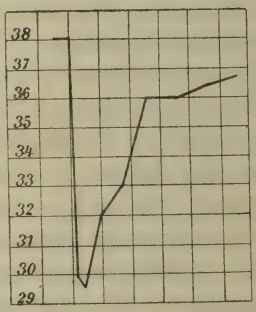


Fig. 6. Immunis. Meerschw., 250 g bekommt 10 mg Cholera intraperitone

Zusammenfassung.

1. Die intraperitonealen oder subcutanen Injectionen von Blutserum normaler Menschen, so wie auch von verschiedenen sauren, alkalischen oder neutralen Flüssigkeiten, verleihen Meerschweinchen eine gewisse Resistenz gegen die intraperitoneale Cholerainfection. Diese Resistenz äussert sich schwach und vorübergehend und deswegen darf sie mit der wahren Immunität der mit bakteriellen Choleraproducten vaccinirten Meerschweinchen nicht identificirt werden.

2. Die gegen Cholera vaccinirten Meerschweinchen erlangen, trotz ihrer hohen Unempfänglichkeit gegen die Infection mit lebenden Vibrioculturen, keine Immunität gegen die Toxine desselben Vibrio. Das Blut gegen Cholera immunisirter Meerschweinchen besitzt keine antitoxische Eigenschaft. Die maximale Choleratoxindosis, welche die immunisirten Meerschweinchen vertragen können, ist nicht höher als die der Controlthiere und nur sehr wenig grösser als die Maximaldosis des von ihnen gerade noch vertragenen intraperitoneal injicirten lebenden Choleravirus.

3. Das Blut von gegen Cholera sorgfältig immunisirten Meerschweinchen besitzt specifische, sehr stark ausgesprochene immunisirende und in gewissem Sinne auch heilende Eigenschaften.

4. Das Blut von Cholerareconvalescenten besitzt ebensolche specifische und heilende Eigenschaften, wie dasjenige gegen Cholera vaccinirter Meerschweinchen. Diese Eigenschaft tritt erst gegen Ende der dritten Woche nach der Erkrankung hervor und verschwindet wieder 2 bis 3 Monate später vollständig.

5. Die Zellenreaction, welche in der Phagocytosis ihren Ausdruck findet, spielt die Hauptrolle im Schutzprocesse des Organismus derjenigen Meerschweinchen, welche durch Injectionen von Bouillon, Kochsalzlösung und verschiedener anderer Flüssigkeiten gegen Cholerainfection geschützt sind.

6. Auch in der Immunität der Meerschweinchen gegen intraperitoneale Cholerainfection wird der Phagocytosis eine nicht unbedeutende Rolle zuzuschreiben sein. Es unterliegt keinem Zweifel aber, dass hierbei auch die Mitwirkung anderer Factoren nicht zu leugnen ist, denn die Resistenz der Meerschweinchen, in deren Organismus die Leuko- und Phagocytosis durch Injectionen von verschiedenen sauren, neutralen etc.

Flüssigkeiten hervorgerufen sind, ist geringfügig und vorübergehend im Vergleiche mit der Immunität, welche die Meerschweinchen nach Injectionen von bakteriellen Producten des Choleravibrio erlangen.

Ich schätze mich glücklich, an dieser Stelle dem Hrn. Geheimrath Prof. Koch, mit dessen Zustimmung ich die Bearbeitung des Problems der Immunität gegen Cholera im Institut für Infectionskrankheiten unternommen habe, meinen wärmsten Dank auszusprechen.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Beiträge zu den experimentellen Cholerastudien an Meerschweinchen.[1]

Von

Dr. Kolle.

Die experimentelle Choleraforschung an Thieren hat bei verschiedenen Fragen, die zum Theil von einschneidender Bedeutung für die Auffassung der Cholera sind, in den letzten Jahren Ergebnisse zu Tage gefördert, welche im Widerspruch zu einander stehen und zunächst unvereinbar erscheinen. Zu einem Theil haben sich die Widersprüche dieser Forschungen indessen bei weiteren Untersuchungen gelöst. Das ist z. B. der Fall bei der Controverse, ob die bei Meerschweinchen nach intraperitonealer Einverleibung von Choleravibrionen auftretenden Allgemeinerscheinungen im Wesentlichen als Intoxication (R. Pfeiffer) oder Infection (Gruber und Wiener) aufzufassen seien, eine Frage, die wohl zu Gunsten der R. Pfeiffer'schen Auffassung als erledigt betrachtet werden kann. Es hat sich nach R. Pfeiffer gezeigt, dass die Differenzen der Resultate auf Differenzen in den Versuchsbedingungen zurückzuführen sind, speciell auf eine ungenügende Berücksichtigung der Dosirung des Choleravirus. Ein noch nicht aufgeklärter Gegensatz ist des Ferneren vorhanden in der Frage, ob intraperitoneal injicirte Cholerabakterien beim Meerschweinchen im Stande sind, in den Darm überzuwandern oder nicht, und ob dieses Auftreten der Kommabacillen im Darm für die Entstehung der Choleravergiftung nothwendig ist. Da bei den folgenden Untersuchungen verschiedentlich auf Thierexperimente von R. Koch, Vincenzi, Hüppe, Pfeiffer hingewiesen wird, so seien zunächst diese

[1] Eingegangen am 20. Januar 1894.

früheren Untersuchungen, soweit sie für die vorliegende Frage von Bedeutung sind, kurz erwähnt und einige besonders wichtige und charakteristische Punkte daraus hervorgehoben.

Eine der Cholera beim Menschen ähnliche tödtliche Erkrankung bei Meerschweinchen, unter Nachahmung des natürlichen Infectionsmodus per os, hervorzurufen, gelang bekanntermaassen zuerst R. Koch.[1] Der grösste Theil der nach seiner Methode behandelten Thiere stirbt unter einem Krankheitsbilde, welches einer acuten Vergiftung, ebenso wie der menschliche Choleraanfall, zum Verwechseln ähnlich sieht, während ein kleiner Theil derselben nach schwerer Erkrankung mit dem Leben davonkommt. Bei der Section der unter typischen Erscheinungen, vor Allem mit Temperatursturz, gestorbenen Thiere findet man etwas Exsudat im Peritoneum, den Dünndarm stark geröthet, mit injicirten Gefässen und schwappend gefüllt mit dünnflüssigem Inhalte, in dem zahlreiche Schleimflocken und Epithelfetzen schwimmen. Im Darminhalt lassen sich massenhaft Kommabacillen nachweisen, während sie in Peritonealexsudat, Blut und den Organen fast stets fehlen. In der folgenden Tabelle I sind sechs Thiere verzeichnet, die als Beispiel dienen mögen.

Tabelle I.

Nach R. Koch's Methode per os inficirte Thiere.

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis	Zeit	Temperatur	Bemerkungen
1	265	Eine Cultur Cholera Kahl auf Agar-Agar intrastomachal in Bouillon aufgeschw. nach Koch's Methode	14./7. 93.		Section 15./7. 93. Typischer Cholerabefund. Im Darminhalt massenhaft Cholerabakterien, im Peritonealinhalt keine durch Cultur nachzuweisen.
			12h	Injection	
			4	38·0	
			6	34·0	
			8	36·1	
			10	35·0	
			† in der	Nacht	
2	180	wie bei 1	12h	Injection	Section 15./7. 93. Typischer Cholerabefund. Befund an Cholerabakterien wie bei 1.
			4	37·3	
			6	34·5	
			8	35·7	
			10	34·4	
			† in der	Nacht	
3	175	wie bei 1	12h	Injection	Section 15./7. 93. Befund wie bei 1.
			4	38·0	
			6	34·2	
			8	†	

[1] *Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage.* Zweites Jahr. S. 4.

(Fortsetzung.)

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis	Zeit	Temperatur	Bemerkungen
4	150	5 ccm Darminhalt eines an Cholera nach Infection per os gestorbenen Thieres, intrastomachal nach Koch's Methode	18./7. 93. 1 h 4 7 8 † 19./7. 93	 Injection 36·5 31·0 unter 30·0 Morgens	Section 19./7. 93. Typischer Cholerabefund. Im Peritonealinhalt keine Cholerabakterien durch Cultur nachweisbar. Im Darminhalt massenhaft Cholerabakterien.
5	190	wie bei 4	18./7. 93. 1 h 4 † 5 1/4 h	 Injection 34·4	Section 19./7. 93. Befund wie bei 4, doch weniger ausgeprägt, Tod vielleicht auf Opiumtinctur zurückzuführen. Im Peritonealinhalte keine Cholerabakt.
6	175	wie bei 4	19./7. 93. 1 h 4 7 9 † in der	 Injection 35·7 31·2 unter 30·0 Nacht	Section 20./7. 93. Befund wie bei 4. In den Organen keine Kommabacill. durch Peptonverfahren nachzuweisen.

Die von R. Koch auf Grund des Vorkommens der sogenannten Cholera sicca beim Menschen zuerst[1] vetretene Ansicht, dass es sich beim Choleraanfall um eine durch die Choleravibrionen verursachte specifische Giftwirkung auf das Herz und das Wärmecentrum handle, fand in dem gelungenen Thierexperiment eine wesentliche Stütze. Später gelang es dann R. Pfeiffer nachzuweisen, dass sich durch Einspritzung von geringen Mengen lebender Choleravibrionen in die Peritonealhöhle von Meerschweinchen, eine Methode, die übrigens R. Koch schon angewandt hatte,[2] ein dem Choleraanfall beim Menschen sehr analoges Krankheitsbild erzeugen lässt. R. Pfeiffer stellte die Behauptung auf, dass das Krankheitsbild bei den nach einer Methode behandelten Thieren als eine Intoxication aufzufassen sei. Es treten bei dieser intraperitonealen Einverleibung keinerlei Symptome von Seiten des Darmes auf. Dementsprechend finden sich nach dem Tode der Thiere die Cholerabakterien nicht im Darmlumen, während im Peritonealsack gleich nach der Injection eine Vermehrung der Vibrionen stattfindet, durch deren später eintretenden Untergang die in ihnen enthaltenen Giftstoffe zur Resorption gelangen und so den Tod der Thiere herbeiführen. Die Ergebnisse der

[1] *Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage.* Zweites Jahr. S. 6.

[2] *Ebenda.* S. 8.

R. Pfeiffer'schen Versuche standen in directem Gegensatze zu den früheren Angaben von Cunningham und Hüppe, die von Lustig bestätigt wurden, dass nämlich die Cholerabakterien sich bei intraperitonealer, subcutaner oder anderweitiger Application stets im Darm localisiren und von dort aus, nachdem sie unter gewissen für ihre Giftentfaltung besonders günstigen Bedingungen gewachsen sind, wirken. Es hatte vor Allem Hüppe durch zahlreiche Versuche den Beweis für das regelmässige Auftreten der Cholerabakterien im Darm nach intraperitonealer Einverleibung zu erbringen gesucht.[1] Hüppe hat aus diesen Versuchen, die von A. Pfeiffer und Vincenzi seinerzeit angezweifelt sind, weitgehende Schlüsse im Sinne der Bodentheorie gezogen (Aufnahme der Cholerabakterien durch die Athmung in die Lunge und secundäre Localisation im Darm). In jüngster Zeit hat nun J. Sobernheim in einer unter Prof. C. Fränkel im hygienischen Institut der Universität Marburg angefertigten Arbeit: „Experimentelle Untersuchungen über Choleragift und Choleraschutz" auf jene Hüppe'schen Untersuchungen wieder die Aufmerksamkeit gelenkt und er glaubt, dieselben auf Grund seiner Experimente, sowie der von Dr. Hammerl, gleichfalls im hygienischen Institut zu Marburg ausgeführten, bestätigen zu müssen. Er stellt nämlich die Behauptung auf, dass bei intraperitonealer Einverleibung der Cholerabakterien „der Darminhalt in 83 Procent der untersuchten Fälle Choleravibrionen so massenhaft enthielt, dass selbst auf der dritten Platte eine Reihe von Colonieen zur Entwickelung gelangte. Nur viermal gab das Plattenverfahren ein negatives Resultat." Dr. Hammerl giebt in seiner Arbeit an, dass bei 19 intraperitoneal mit Cholera inficirten Meerschweinchen 14 mal im Darminhalt Cholerabakterien gefunden wurden. Trotzdem nun Sobernheim bei seinen Versuchthieren (im ganzen 24) den Dünndarm geröthet und mit schleimig-flockigem Inhalte gefüllt fand, also Erscheinungen beobachtete, wie sie bei nach Koch's Methode per os inficirten Meerschweinchen auftreten, und obgleich er ferner nicht die Choleravibrionen die Darmwand vom Peritoneum aus direct durchwandern lässt, wodurch die starke Röthung erklärt wäre, sondern dem Blute den Transport der Bakterien in den Darm zuweist, zieht er nicht nach Hüppe's Vorgang den aus diesen Befunden sich logischer Weise ergebenden Schluss, dass die Betheiligung des Darmes auch bei diesem Infectionsmodus wesentlich sei. Er fasst vielmehr „die massenhafte Ueberschwemmung des Darmcanales mit Choleravibrionen als eine secundäre Erscheinung auf, die an sich keinen wesentlichen Factor für den erzeugten

[1] *Fortschritte in der Kenntniss der Ursachen der Cholera asiatica.* Vortrag, gehalten zu Frankfurt a./M. 1887. S. 20.

Krankheitsprocess darstellt.“ Nach meiner Ansicht müsste man das massenhafte Vorkommen von Cholerabakterien im Darm, der zugleich makroskopisch entsprechende pathologische Veränderungen erkennen lässt, als einen sehr wesentlichen Factor für den erzeugten Krankheitsprocess halten. Da die von Sobernheim und Hammerl angegebenen Befunde einerseits von Bedeutung für die Auffassung der bei Meerschweinchen durch intraperitoneale Injection lebender Choleravibrionen erzeugten Krankheitserscheinungen sind, andererseits mit den von R. Pfeiffer u. A. mitgetheilten Resultaten in geradem Widerspruche stehen, so übernahm ich auf Anregung von Hrn. Prof. Dr. Pfeiffer, dem ich für seine Unterstützung bei den folgenden Untersuchungen auch hier verbindlichst danke, eine Nachprüfung dieser Angaben.

I.

Die Technik der intraperitonealen Injection bei Meerschweinchen, wie sie bei den in Rede stehenden Versuchen mittelst einer Koch'schen oder Pravaz'schen Spritze geschieht, ist nicht ganz ohne Schwierigkeiten und erfordert einige Uebung. Sie wird gewöhnlich in folgender Weise ausgeführt: Man hebt bei dem Thier, das von einem Diener gehalten wird, in der Regia hyponchondriaca eine Hautfalte hoch und stösst die Canüle mit einem kleinen Ruck durch. Aber selbst dem geübtesten Experimentator kann es bei einer grösseren Versuchsreihe hin und wieder vorkommen, dass er mit der Canüle den Darm, der für gewöhnlich der Canülenspitze ausweicht, ansticht. Durch Versuche an todten Meerschweinchen, bei denen ich die Injection in gewöhnlicher Weise ausführte, die Spritze aber in situ liess und sofort das Abdomen eröffnete, habe ich mich des öfteren davon überzeugt, wie leicht selbst bei vorsichtiger Ausführung des Experimentes die Darmwandung verletzt oder gar eine Dünndarmschlinge durchstochen werden kann. Beim lebenden Thier weicht der Darm nun wohl leichter aus als beim todten. Dass aber auch hier der Darm angestochen wird und der Inhalt der Spritze in ihn gelangt, kann man mit Sicherheit in einem Theil der Fälle während der Einspritzung entscheiden. Man braucht nur einen geringen Theil der injicirten Flüssigkeit zurückzusaugen. Beimischung von Darminhalt verräth sich durch eine charakteristische Trübung der Injectionsflüssigkeit. Bleibt anderseits die zurückgesaugte Flüssigkeit klar oder kommt gar nichts in die Canüle zurück, so ist damit umgekehrt noch nicht sicher bewiesen, dass der Darm völlig unversehrt ist. Durch Versuche an todten Meerschweinchen habe ich mich hiervon häufig überzeugt. Der Dünndarm der Meerschweinchen ist oft so wenig gefüllt, dass eine merkliche Trü-

bung der hineingelangten Flüssigkeit nicht stattfindet. Eine solche bleibt natürlich auch aus, wenn eine Dünndarmschlinge durchstochen ist und die Nadelspitze sich frei in der Bauchhöhle befindet.

Man sieht aus diesen Betrachtungen, dass man bei der intraperitonealen Injection der Choleravibrionen mit der Möglichkeit zu rechnen hat, dass Choleravibrionen in grösserer oder geringerer Menge durch die Injection in den Darm gelangen. Es war nun wichtig, zu ermitteln, welchen Einfluss auf den Verlauf der Experimente dieses oft genug eintretende Ereigniss auszuüben vermag.

II.

Was wird aus Choleravibrionen, die absichtlich in den Darm injicirt werden oder durch unvollkommene Technik dahin gelangen?

Schon R. Koch hatte gefunden, dass die Injection von Kommabacillen in das Duodenum der Meerschweinchen die Thiere in der Regel nicht krank zu machen vermag. Es wurde dann der Beweis geführt, dass choleraähnliche Krankheitssymptome bei Meerschweinchen auftreten, wenn gleichzeitig mit der Injection der Culturen in das Duodenum der Gallengang unterbunden wird (Nicati und Rietsch[1]) oder wenn durch Opiumtinctur eine Ruhigstellung des Darmes erreicht wird (R. Koch[2]).

Im Einklang mit diesen früheren Ermittelungen zeigten die Thiere, bei welchen nachweislich die ganze Choleraculturaufschwemmung oder der grösste Theil derselben in den Darm gelangt ist, nichts von den bekannten Erscheinungen, die wir nach intraperitonealer Injection so regelmässig auftreten sehen. Sie blieben gesund, wenn sie nicht nach einigen Tagen einer secundären Peritonitis erlagen, die fast regelmässig durch das Bact. coli oder Streptokokken hervorgerufen wurde. Um den Verbleib der Choleravibrionen zu verfolgen, habe ich bei vier Meerschweinchen, bei denen die beabsichtigte intraperitoneale Injection nicht gelungen war, sondern die Culturmasse nachweislich in den Darm gespritzt wurde, den Darminhalt darauf untersucht. (Vergl. Tabelle II).

Eins der Meerschweinchen war am Tage nach der Injection an Peritonitis gestorben, während die anderen Thiere, die keine Krankheitserscheinungen irgend welcher Art zeigten, 24 Stunden nach der Injection durch Nackenschlag getödtet wurden. Ich fand bei diesen vier Thieren sehr grosse Mengen von Choleravibrionen (fast Reinculturen) im Dünn-

---

[1] Recherches sur le cholera. *Revue de Médécine.*

[2] *Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage.* Zweites Jahr. S. 4.

Tabelle II.

Meerschweinchen, bei denen die Choleraaufschwemmung in den Darm gelangt ist.

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis	Zeit	Temperatur	Bemerkungen
1	ca. 300	$^1/_2$ Oese Cholera Kahl intraperitoneal	10./6. 93 11 h a. m. 12 2 4 8	 Injection 39·3 38·7 38·5 38·4	Thier bleibt gesund; getödtet am 11./6. 93. Im Darm (unterer Abschnitt) massenh. Cholerabakterien. Peritoneum steril. Die Aufschwemmung ist i. d. Darm gelangt.
2	„	wie bei 1	10./6. 11 h a. m. 12 2 4 8	 Injection 38·8 37·3 38·6 38·5	Thier bleibt gesund; getödt. am 11./6. 93 Morgens. Im Darm (unterer Abschnitt) Cholerabakterien. Peritoneum steril. Adhäsionen des Darmes.
3	„	wie bei 1	9./6. 93 10./6. 11 h a. m. 12 2 4 8	 Injection 38·5 39·3 38·5 38·4	Thier am 10./6. munter, am 11./6. deutlich krank, † am 11./6. Section 11./6. 93 Mrgs. Peritonitis. Im Peritoneum Bact. coli und Cholerabakt., im Darm (unterer Abschn.) Cholerabakterien.
4	575	2 Oesen Cholera Pf. intraperitoneal in 1 ccm steriler Bouillon aufgeschwemmt	20./7. 93 10 h 11 3 5 7 8	 Injection 38·6 39·5 38·2 39·3 38·4	Darm wurde angestochen, was schon bei der Injection erkannt wurde. Das Thier ist am nächsten Tag gesund und wird durch Nackenschlag geopfert 22./7. 93. Im Darminhalt massenhaft Cholerabakterien, im Peritoneum ganz vereinzelte.
5	233	wie bei 1	8./7. 93 10 h 30 a. m. 11 h 30 2 h 30 3 h 30 4 h 30 5 h 30 6 h 30 7 8	 Injection 39·3 38·4 38·9 38·3 38·0 38·2 38·4	Thier bleibt gesund, da die Cholera - Culturaufschwemmung in den Darm gelangt ist, was schon beim Injiciren bemerkt ist.

darm und eine beträchtlich geringere Zahl derselben im Dickdarm vor. Im Peritonealinhalte waren vereinzelte, im Blute und den Organen keine Cholerabakterien vorhanden. Der Darm war im Ganzen blass, mässig gefüllt und zeigte nicht die so charakteristischen Veränderungen, wie sie bei den nach der Koch'schen Methode inficirten Meerschweinchen constant gefunden werden.

Damit ist bewiesen, dass die Anwesenheit von sehr zahlreichen Cholerabakterien an sich nicht im Stande ist, pathologische Erscheinungen irgend welcher Art am Darm der Meerschweinchen hervorzurufen oder diese Thiere cholerakrank zu machen. Diese Thatsachen stehen in Einklang mit der Auffassung R. Pfeiffer's, wonach die Anwesenheit der Vibrionen im Darmlumen an sich relativ unschädlich ist, so lange das Darmepithel Stand hält.

III.

Ich habe nun eine grosse Anzahl Thiere, die unter allen im I. Abschnitte beschriebenen Cautelen intraperitoneal mit Choleravibrionen behandelt waren, möglichst bald nach dem Tode[1] genauestens daraufhin untersucht, ob sich im Darm die Vibrionen nachweisen liessen. (Vergl. Tabelle III.)

Die Versuche wurden angestellt mit sieben Choleraculturen, die aus typischen Cholerafällen in Hamburg, Berlin, Bodenwerder, Nietleben frisch isolirt waren. Sie zeigten sämmtlich ein typisches Wachsthum in der Gelatine und alle Eigenschaften, die wir zur Charakterisirung von Cholerabakterien verlangen, speciell auch bezüglich der Pathogenität bei Thieren. Zur Untersuchung des Darminhaltes, die mikroskopisch und culturell geschah, bediente ich mich, wie auch bei den übrigen Versuchen gleicher Art, folgender Methode: Einige besonders geröthete Darmschlingen wurden aus dem Bauche hervorgezogen und auf Fliesspapier gelegt, um das anhaftende Exsudat nach Möglichkeit abzusaugen. Um die massenhaft aussen am Darm anhaftenden Keime auszuschliessen, wurden keine desinficirenden Flüssigkeiten benutzt. Es wurde vielmehr vermittelst eines glühenden Eisenbolzens ein ungefähr 2 ^{cm} breites Stück des Darmes ringsum zum Verkohlen gebracht. Schneidet man in der Mitte dieses aussen sicher sterilen Ringes nun mit sterilen Instrumenten eine Oeffnung ein, so kann man leicht mit der Platinöse eingehen und 5 ^{cm} oberhalb und unterhalb der Eingangsstelle Darminhalt entnehmen.

[1] Die Meerschweinchen wurden, soweit dies möglich war, sofort post mortem untersucht. Die spät Abends oder in der Nacht gestorbenen Thiere wurden während der Nacht auf Eis gelegt. Die Obduction geschah nie später als ca. 12—14 Stunden nach dem Tode.

Tabelle III.[1]

Intraperitonel inficirte Thiere.

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
1	175	1 Oese[2] Cholera Pf.[3] (virulente Cholera) in 1 ccm steriler Bouillon aufgeschwemmt intraperitoneal	8./7. 93 10h 30 11h 30 12h 30 1h 30 2h 30 3h 30 4h 30 6 7 8	Injection 38·6 38·8 36·5 32·9 33·4 34·2 33·5 34·0 †	Section 8./7. 93. Typischer Cholerabefund. Platten aus Peritoneum: Unzählbare Choleracolonieen. Platten aus Darminhalt: keine Choleracolonieen. Platten aus Blut: Vereinzelte Choleracolonieen.
2	430	2 Oes. Cholera[4] in Aufschwemmung intraperitoneal.	25./9. 93. 2 4 6 8	 36·3 34·3 32·1 †	
3	390	wie bei 2.	2 4 6	35·9 34·2 †	Section 25./9. 93. Im Darm bei 2 u. 5 nur vereinzelte, bei 3 u. 4 gar keine Cholerabakterien nachweisbar.
4	410	wie bei 2.	2 4 6 8	37·0 35·7 34·6 †	
5	415	wie bei 2.	2 4 6 8	36·9 33·3 31·7 †	

[1] Eine Anzahl der in dieser Tabelle enthaltenen Thiere ist zum Zwecke anderweitiger Untersuchungen mit menschlichem Serum vorbehandelt worden. Die Serumvorbehandlung ist in der Tabelle vermerkt. Das benutzte Serum hatte keine schützende Wirkung gegen die Choleravibrionen. Dass es auch das Auftreten von Vibrionen im Darm nicht gehindert hat, ist ersichtlich aus den Versuchen Nr. 33, 38, 40 bis 42, 45, 48, 52, 60.

[2] Die Oesen entprachen in der Grösse ziemlich genau der von Pfeiffer angegebenen. Die Agar-Agar-Culturen, von denen die Oesen abgenommen wurden, waren stets nicht älter als 18 Stunden.

[3] Die Cultur Cholera Pf. war im Juni aus einem Cholerastuhl isolirt.

[4] Aus einem in Bodenwerder vorgekommenen Cholerafall isolirte Cultur.

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
6	215	1/2 Oese Cholera Pf. (wie bei 1) in 1 ccm steriler Bouillon aufgeschwemmt intraperit.	8./7. 93. Injection 11 h 30 2 h 30 3 h 30 4 h 30 6 7 8	 39·0 38·6 38·3 37·4 37·0 37·8 36·9 †	Section sofort post mortem. Die Lufttemperatur im Zimmer war am 8./7. 93 so hoch, dass das Sinken der Eigentemperatur der Meerschweine nicht sehr stark ist. Mikroskop. Präparat a. Darm: keine Choleracolonieen. Platten aus Darm: Vereinzelte Choleracolonieen. Blutplatten: Vereinzelt. Choleracolonieen.
7	212	wie bei 1	8./7. 93. 11 h 30 2 h 30 3 h 30 4 h 30 6 7 8	Injection 39·0 37·0 37·6 38·2 38·4 36·3 †	Section sofort post mortem. Lufttemperatur im Zimmer enorm hoch. Platten aus Darm: keine Choleracolonieen. Platten aus Blut: VereinzelteCholeracolonieen.
8	225	1 Oese Cholera R.[1] in 1 ccm steriler Bouillon aufgeschwemmt intraperitoneal	10./7. 93. 12 h 2 3 h 40 6	Injection 39·4 36·7 †	Section sofort post mortem. Lufttemperatur im Zimmer enorm hoch. Platten aus Darm und Blut: keine Choleracolonieen. Platten aus Peritoneum: Unzählige Choleracolonieen.
9	225	1 Oese Cholera Br.[1] in 1 ccm steriler Bouillon aufgeschwemmt intraperitoneal	10./7. 93. 12 h 30 2 3 h 40 5	Injection 40·1 37·5 †	Section sofort post mortem. Lufttemperatur im Zimmer sehr hoch. Platten aus Darminhalt: keine Choleracolonieen. Platten aus Blut: Vereinzelt. Choleracolonieen.
10	245	1/2 Oese Cholera Br. wie bei 9	10./7. 93. 12 h 30 2 3 h 40 5 6	Injection 39·3 38·5 35·5 †	Section sofort post mortem. Lufttemperatur im Zimmer sehr hoch. Platten aus Darminhalt und Blut: keine Choleracolonieen.
11	455	1/2 Oese Cholera Pf. wie bei 9	20./7. 93. 10 h 11 3 5 7 8	Injection 39·0 36·0 35·2 34·0 †	Section 20./7. 93. Platten aus Darminhalt: keine Choleracolonieen. Platten aus Herzblut: Vereinzelte Cholera- und Bact. coli-Colonieen.

[1] Cholera R. und Br. stammen aus Hamburg.

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund.
12	210	1./8. 0·01 grm Blut Pf. intravenös. 5./8. $^1/_2$ Oese Cholera Pf. intraperitoneal in Aufschwemmung	5./8. 93. 2 h p. m. 3 5 7 10 † in der	 Injection 37·7 37·2 34·7 33·5 Nacht	Section 6./8. 93 Morgens. Mikroskop. Präparat aus Darminhalt: Keine Cholerabakterien. Gelatineplatten aus Blut und Darminhalt: einige Choleracolonieen.
13	270	$^1/_2$ Oese Cholera Pf. in Aufschwemmung intraperitoneal	5./8. 93. 2 h p. m. 3 5 7 10 † in der	 Injection 38·5 38·0 34·6 33·7 Nacht	Section 6./8. 93. Mikroskop. Präparat aus Darminhalt: keine Kommabacillen. Gelatineplatten aus Blut und Darminhalt: einige Choleracolonieen.
14	545	1 Oese Cholera Pf. intraperitoneal wie bei 13	20./7. 93. 10 h 11 3 5 7 8 † in der	 Injection 38·7 37·1 36·5 37·4 37·0 Nacht	Section 21./7. 93. Platten aus Darminhalt: keine Choleracolonieen. Platten aus Blut: vereinzelte Choleracolonieen.
15	490	$^1/_4$ Oese Cholera Pf. wie bei 13	20./7. 93. 10 h 11 3 5 7 8	 Injection 38·9 37·2 34·6 33·2 †	Section 20./7. 93 sofort post mortem. Befund wie bei 14.
16	270	5./8. $^1/_2$ Oese Cholera Pf. in Aufschwemmung intraperitoneal	5./8. 93. 2 h p. m. 3 5 7 10 † in der	 Injection 39·0 38·3 35·6 32·7 Nacht	Bei d. Injection Darmverletz. Section 6./8. 93 morgens. Darm blass, zusammengefallen. Mikroskop. Präparat aus Darminhalt: keine Kommabacillen. Platten aus Darminhalt: Choleracolonieen. Platten aus Blut: keine Choleracolonieen.
17	475	0·25 grm Blut Pf. intravenös, $^1/_2$ Oese Cholera Kyn. aufgeschwemmt intraperitoneal	7./8. 93. 8./8. 93. 2 h p. m. 3 5 7 9 † in der	 Injection 38·8 35·1 33·6 32·0 Nacht	Section 9./8. 93 morgens. Darm stark mit flüssigem Inhalt gefüllt. Mikroskop. Präparat aus Darminhalt: ziemlich zahlreiche Kommabacillen. Platten aus Darm: keine Choleracol. Platten aus Blut: steril.

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
18	385	0·25 grm Blut Pf. intravenös.	7./8. 93.		Section 9./8. 93 Morgens. Darm blass, zusammengefallen. Mikroskop. Präparat aus Darminhalt: keine Kommabacillen. Darmplatten: keine Choleracolonieen. Blutplatten: steril.
		1/2 Oese Cholera Kyn. intraperitoneal wie bei 17	8./8. 93.		
			2h p. m.	Injection	
			3	37·9	
			5	34·8	
			7	32·0	
			9	31·5	
			† in der	Nacht	
19	180	1 Oese Cholera Kyn.[1] in Aufschwemmung intraperitoneal	7./8. 93.	Injection	Section 8./8. 93 Morgens. Darmplatten: keine Cholerabakterien. Blutplatten: VereinzelteCholeracolonieen.
			7h p. m.	38·6	
			8	36·8	
			9	34·6	
			10	32·7	
			11	32·9	
			† in der	Nacht	
20	210	1/2 Oese Cholera Kyn. wie bei 19	7./8. 93.	Injection	Section 8./8. 93 Morgens. Darmplatten: keine Cholerabakterien. Blutplatten: steril.
			7h p. m.	38·7	
			8	36·0	
			9	32·7	
			10	32·8	
			11	31·1	
			† in der	Nacht	
21	175	1/4 Oese Cholera Kyn. wie bei 19	7./8. 93.	Injection	Section 8./8. 93 Morgens. Darmplatten u. Blutplatten steril.
			7h p. m.	38·5	
			8	37·3	
			9	33·2	
			10	34·7	
			11	34·7	
			† in der	Nacht	
22	255	1 Oese Cholera Kyn. in Aufschwemmung intraperitoneal	10./8. 93.	Injection	Section 11./8. 93 Morgens. Darmplatten steril. Darm blass. Blutplatten: vereinzelte Choleracolonieen.
			2h p. m.		
			3	37·7	
			6	35·3	
			8	34·6	
			9	33·9	
			† in der	Nacht	
23	290	1/2 Oese Cholera Kahl[2] intraperitoneal in Aufschwemmung	5./9. 93.		Section 6./9. 93 Morgens. Platten aus Darm und Blut: keine Choleracol. Platten aus Peritoneum: unzählige Kommabacillen.
			1h p. m.	Injection	
			2	38·1	
			4	37·7	
			6	35·2 unter	
			8	30·0	
			† in der	Nacht	

[1] Cholera Kyn. ist eine aus einem in Berlin vorgekommenen Cholerafall isolirte Cultur.

[2] Cholera Kahl ist aus einem Cholerafall in Hamburg im Juni v. J. isolirt.

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
24	215	½ Oese Cholera Kahl wie bei 23	5./9. 93.		Section 6./9. 93 Morgens.
			1 h p. m.	Injection	Platten aus Darminhalt: keine Choleracolon. Platten aus Blut: vereinzelte Choleracolonieen. Platten aus Peritoneum: unzählige Choleracolonieen.
			2	37·3	
			4	37·1	
			6	34·3	
				unter	
			8	30·0	
			6./9. 93. Morgens	7 h †	
25	340	½ Oese Cholera Kahl intraperitoneal wie bei 23	7./9. 93.		Section 8./9. 93.
			1 h	Injection	Platten aus Blut u. Darm: keine Choleracolonieen.
			2	39·3	
			4	39·6	
			6	40·0	
			8	34·8	
			10	33·4	
			† in der	Nacht	
26	310	wie bei 25	7./9. 93.		Section 8./9. 93 Morgens.
			1 h	Injection	Platten aus Blut u. Darm: keine Choleracolonieen.
			2	37·3	
			4	36·0	
			6	35·1	
			8	31·6	
			10	30·3	
			† in der	Nacht	
27	250	wie bei 25	7./9. 93.		Section 8./9. 93 Morgens.
			1 h p. m.	Injection	Platten aus Blut u. Darm: ganz vereinzelte Choleracolonieen. Mikroskop. Präparat aus Darminhalt: keine Kommabacillen.
			2	37·3	
			4	35·0	
			6	31·4	
			8	†	
28		½ Oese Cholera N.[1] in Aufschwemmung intraperitoneal wie bei 25	9./9. 93.		Section 9./9. 93.
			10 h a. m.	Injection	Darmplatten: keine; Platten a. Milz: keine; L. Ventrikel: „; R. Ventrikel: vereinz. Cholera-col.
			12 h 30	38·0	
			1 h 30	34·0	
			2 h 30	unter	
			4 h 30	31·0	
			5 h 30	†	
29	280	wie bei 28	9./9. 93.	Injection	Section 10./9. 93.
			10 h a. m.	39·1	Befund genau wie bei Meerschw. 28.
			12 h 30	40·2	
			1 h 30	37·0	
			2 h 30	36·3	
			4 h 30	32·0	
				unter	
			6 h 30	31·0	
			8 h 30	†	

[1] Cholera N. ist eine Cultur, die aus einem Nietlebener Cholerafall stammt.

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
30	290	0·0005 grm Blut Pf. subcutan	15./7. 93		Section 17./7. 93. Darm mässig gefüllt. Darmpräparate u. Platten a. Darm frei von Kommabacillen. Im Peritoneum sehr zahlreiche Vibrionen.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	16./7. 93.	Injection	
			11 h	38·1	
			12 h 30	37·2	
			2	37·2	
			3 h 30	34·3	
			10	30·2	
			† in der	Nacht	
31	255	0·001 grm Blut Pf. subcutan	15./7. 93.		Section 17./7. 93. Darm mässig gefüllt. Darmplatten: keine Choleracolonieen. Darmpräparate frei von Kommabacillen. Im Peritoneum sehr zahlreiche Vibrionen.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	16./7. 93.	Injection	
			11 h	38·2	
			12 h 30	36·9	
			2	37·8	
			3 h 30	35·7	
			10	†	
32	255	0·001 grm Blut Pf. subcutan	15./7. 93.		Section 17./7. 93. Darm leer. Mikrosk. keine Kommabacillen im Darm. Im Peritoneum sehr zahlr. Vibrionen. Darmplatten: Choleracolonieen 100 bis 200 im Original.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	16./7. 93.	Injection	
			9 h	38·2	
			12 h 30	36·9	
			2	37·8	
			3 h 30	35·7	
			10	†	
33	175	¼ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	16./7. 93.	Injection	Section 17./7. 93. Darm mässig gefüllt. Im Peritoneum sehr zahlreiche Vibrionen. Mikroskop. im Darminhalt keine Kommabacillen. In Platten aus Darminhalt ca. 100 Choleracolonieen im Original.
			11 h	37·8	
			12 h 30	37·4	
			2	38·3	
			3 h 30	34·6	
			10	30·0	
			† in der	Nacht	
34	230	0·02 grm Blut Pf. intrap.	22./7. 93.		Section 24./7. 93. Im mikroskop. Präparat aus Darminhalt: keine Kommabacillen. Platten a. Darminhalt: steril.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	23./7. 93.	Injection	
			11 h	38·7	
			12 h 30	39·2	
			2	38·7	
			4	36·3	
			6	35·8	
			8 h 30	31·4	
			10	†	
35	200	0·1 grm Blut Pf. subcut.	22./7. 95.		Section 23./7. 93. Im Peritoneum sehr viele Kommabacillen. Aus Darminhalt: keine Choleracolon.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	23./7. 93.	Injection	
			11 h	38·5	
			12 h 30	38·5	
			2	36·8	
			4	35·3	
			6	34·3	
			8 h 30	†	

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
36	350	$^1/_2$ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	28./7. 93.	Injection	Section 24./7. 93.
			11^h	38·3	Darm mässig gefüllt. Im
			12^h 30	38·2	Periton. sehr viele Kommabacillen. Platten aus Darminhalt: steril.
			2	36·9	
			4	35·3	
			6	34·1	
			8^h 30	31·0	
			10	†	
37	380	wie bei Nr. 36	23./7. 93.	Injection	Section 23./7. 93.
			11^h	38·4	Befund wie bei Nr. 36.
			12^h 30	39·2	
			2	38·8	
			4	37·0	
			6	36·1	
			8^h 30	†	
38	270	0·05 grm Blut Pf. subcutan	25./7. 93.		Section 27./7. 93.
		$^1/_2$ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	26./7. 93.	Injection	Aus Darminhalt: Choleracolonieen in zieml. Anzahl.
			1^h	38·5	
			2	37·9	
			4	37·0	
			6	35·1	
			8	34·8	
			10	31·8	
			† in der	Nacht	
39	250	0·01 grm Blut Pf. subcutan	25./7. 93.		Section 26./7. 93.
		$^1/_2$ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	26./7. 93.	Injection	Im Peritoneum sehr viele Kommabacillen. Platten mit Darminh. fast steril, keine Choleracolonieen.
			2^h	36·6	
			4	35·0	
			6	34·7	
			8	†	
40	220	0·02 grm Blut Pf. subcutan	25./7. 93.		Section 27./7. 93.
		$^1/_2$ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	26./7. 93.	Injection	Im Peritoneum massenhaft Kommabacillen. Platten aus Darminhalt: vereinz. Choleracolonieen.
			4^h	37·0	
			6	35·6	
			8	34·2	
			10	32·0	
			† in der	Nacht	
41	200	0·01 grm Blut Pf. subcutan	25./7. 93.		Section 27./7. 93.
		$^1/_2$ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	26./7. 93.		Befund wie bei Nr. 40.
			1^h	Injection	
			4	37·2	
			6	35·0	
			8	33·9	
			11	32·7	
			† in der	Nacht	

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
42	190	0·001 grm Blut Pf. subcutan	25./7. 93.		Section 26./7. 83. Befund wie bei 40.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	26./7. 93.		
			1 h	Injection	
			2	38·8	
			3	36·5	
			4	34·8	
			8	†	
43	190	0·0005 grm Blut Pf. subcutan	25./7. 93.		Section 26./7. 93. In Platten mit Darminhalt beschickt, keine Choleracolonieen.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	26./7. 93.		
			1 h	Injection	
			2	38·5	
			4	36·7	
			6	32·1	
			8	†	
44	190	½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	26./7. 93.		Section 27./7. 93. Mikroskop: Im Darminhalt keine Kommabacillen. Platt. aus Darminhalt: ziemlich viel Choleracolonieen. Mikroskop. Präparat aus Peritoneum: sehr zahlreiche Kommabacillen.
			1 h	Injection	
			2	36·9	
			4	36·8	
			6	35·5	
			8	33·2	
			10	31·3	
			† in der	Nacht	
45		0·000005 grm Blut Pf. intraperitoneal	28./7. 93.		Section 1./8. 93. Platten mit Darminhalt: ziemlich zahlreiche Choleracolonieen.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	31./7. 93.		
			1 h	Injection	
			2	37·2	
			3	36·8	
			5	35·3	
			6	34·0	
			7	33·5	
			9	†	
46	225	0·000005 grm Blut Pf. intraperitoneal	28./7. 93.		Section 31./7. 93 gleich nach dem Tode. Im Peritoneum massenhaft Choleravibrion. Platten mit Darminhalt: keine Choleracolonieen.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	31./7. 93.	Injection	
			1 h	39·0	
			2	38·2	
			3	37·3	
			5	34·0	
			6	†	
47	220	½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	31./7. 93.		Section 31./7. 93 gleich nach dem Tode. Befund genau wie bei 46, keine Choleracolonieen.
			1 h	Injection	
			2	37·7	
			3	37·0	
			5	34·2	
			6	31·1	
			7	30·0	
			8	†	

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
48	225	0·05 grm Blut Pf. subcutan	28./7. 93.		Section 1./8. 93. Platten mit Darminhalt: vereinzelte Choleracolonieen.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	31./7. 93.		
			1 h	Injection	
			2	37·1	
			3	35·9	
			5	33·7	
			6	31·0	
			7	29·0	
			9	†	
49	200	½ Oese Cholera intraperitoneal	31./7. 93.	Injection	Section 31./7. 93, gleich nach dem Tode. Platten mit Darminhalt: keine Choleracolonieen.
			1 h	39·7	
			2	33·2	
			3	37·7	
			5	35·2	
			6	31·0	
			7	†	
50		0·03 grm Blut Pf. subcutan	28./7. 93.		Section 1./8. 93. Befund wie bei 49, keine Choleracolonieen.
	250	½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	31./7. 93.	Injection	
			1 h	38·0	
			2	36·7	
			3	32·4	
			5	30·1	
			6	†	
51	200	0·05 grm Blut Pf. subcutan	28./7. 93.		Section 1./8. 93. Befund wie bei 49.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	31./7. 93.	Injection	
			1 h	37·4	
			2	37·0	
			3	36·1	
			5	34·5	
			6	31·8	
			7	30·7	
			9	†	
52	170	0·005 grm Blut Pf. subcutan	28./7. 93.		Section 1./8. 93. Platten aus Darminhalt: eine Anzahl Choleracolonieen.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	31./9. 93.		
			1 h	Injection	
			2	37·8	
			3	34·6	
			5	32·4	
			6	30·8	
			7	30·0	
			9	†	

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen u. Sectionsbefund
53	170	0·003 grm Blut Pf. subcutan	28./7. 93.		Section 1./8. 93.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	31./7. 93.		Platten aus Darminhalt: keine Choleracolonieen.
			1 h	Injection	
			2	37·2	
			3	36·7	
			5	34·6	
			6	32·3	
			7	31·0	
			9	†	
54	170	½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	31./7. 93.	Injection	Section 31./7. 93.
			1 h	38·7	Befund wie bei 53, keine
			2	36·7	Choleracolonieen.
			3	33·8	
			5	30·2	
			6	†	
55	170	½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	31./7. 93.	Injection	Section 31./7. 93.
			1 h	37·5	Befund wie bei 53, keine
			2	35·9	Choleracolonieen.
			3	32·0	
			5	30·9	
			6	†	
56	270	0·001 grm Blut Pf. intravenös	30./7. 93.		Section 31./7. 93.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	31./7. 93.	Injection	Befund wie bei 53, keine Choleracolonieen.
			1 h	38·0	
			3	37·3	
			5	35·6	
			6	34·0	
			7	33·2	
			7 h 30	†	
57	270	0·05 grm Blut Pf. intravenös	30./7. 93.		Section 31./7. 93 sofort post mortem. Befund wie bei 53.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	31./7. 93.	Injection	keine Choleracolonieen.
			1 h	37·3	
			3	34·0	
			7	30·0	
			7 h 30	†	
58	250	0·02 grm Blut Pf. intravenös	31./7. 93.		Section 2./8. 93.
		½ Oese Cholera Pf. intraperitoneal	1./8. 93.	Injection	Befund wie bei 53.
			1 h	38·0	
			4 h 30	34·1	
			8	29·0	
			9 h 15	†	

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
59	200	0·0005 grm Blut Pf. intravenös.	31./7. 93.		Section 2./8. 93.
		1/2 Oese Cholera Pf. intraperitoneal.	1./8. 93.		Im Darminhalt keine Cholerabakterien.
			1 h	Injection	
			3 h 30	38·5	
			4 h 30	35·4	
			8	27·0	
			9 h 15	†	
60	525	0·1 grm Blut Pf. subcutan.	4./8. 93.		Section 6./8. 93, gleich post mortem.
		1/2 Oese Cholera Pf. intraperitoneal.	5./8. 93.		Mikroskopisch im Darminhalt keine Kommabacillen.
			2 h	Injection	Platten aus Blut u. Darminhalt eine Anzahl Cholera-colonieen.
			3	40·2	
			10	34·3	
			6./8. 93.		
			8 h	30·0	
			9 h 30	†	
61	430	1/2 Oese Cholera Pf. intraperitoneal.	5./8. 93.	Injection	Section 6./8. 93.
			2 h	38·9	Mikroskop. im Darminhalt keine Kommabacillen. Gelatineplatten aus Darminhalt und Blut eine Anzahl Choleracolonieen.
			3	40·7	
			5	39·7	
			7	36·5	
			10	32·0	
			† in der	Nacht	
62	175	1/2 Oese Cholera Pf. intraperitoneal.	5./8. 93.		Section 6./8. 93.
			2 h	Injection	Gelatineplatten aus Darminhalt u. Blut: keine Choleracolonieen.
			3	37·8	
			5	37·4	
			7	35·8 unter	
			9	30·0	
			† in der	Nacht	
63	450	1/2 Oese Cholera Pf. intraperitoneal.	5./8. 93.		Section 6./8. 93.
			2 h	Injection	Mikroskop. im Darminhalt keine Cholerabacillen. Gelatineplatten aus Darminhalt und Blut: eine Anzahl Choleracolonieen.
			5	38·5	
			7	37·2	
			9	33·9	
			† in der	Nacht	
64	300	0·0001 grm Blut Pf. subcutan.	15./7. 93.		Section 17./7. 93.
		1/2 Oese Cholera intraperitoneal.	16./7. 93.	Injection	Darm v. mittlerem Füllungszustande, stark und gleichmässig geröthet. Im Darmpräparat vereinzelte Kommabacillen. Platten aus Darm: Choleracolonieen in geringer Anzahl.
			11 h	37·6	
			12 h 30	38·2	
			2	36·0	
			3 h 30	34·8	
			10	†	

Nummer	Zeichnung	Gewicht d. Meerschw.	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
65	Rücken u. Bauch roth	190 grm	3/4 Oese Cholera Pf. intraperitoneal. Injicirt 1h M. 22./9. 93	22./9. 93. 2h 4 6 7h 30 10	 39·2 38·5 36·7 33·6	7h 30 schwer krank; kalte Extr., apathisch, getödtet am 22./9. 93 Abends 7h 30. Darmplatten: 0. Blutpl. 0. Klatschpräparate von Perit.: geringe Leucocythose, viel spirillenförmige Bacillen; im Darminhalt - Präparat keine Bacillen.
66	Nacken bl. Bauch roth	320 grm	3/4 Oese Cholera Pf. Injicirt 1h M. 22./9. 93	22./9. 93. 2h 4 6 8 10	 38·5 37·2 35·0 34·8	7h 30 schwer krank; Zuckungen, kalte Extr., apathisch, getödt. 22./9. 1893 Abends 8h. Darmplatten: 0. Blutpl.: 0.
67	Stirn und r. Vorderf. roth	290 grm	3/4 Oese Cholera Pf. intraperitoneal	22./9. 93. 2h 4 6 8 10	 38·3 37·2 34·0 33·6	7h 30 schwer krank; kalte Extr., apathisch, getödtet am 22./9. 93 8h. Darmplatten: 0. Blutplatt.: 0. Viel Spirillenformen.
68	l. Vorderf. blau, l. Hinterf. roth	260 grm	3/4 Oese Cholera Pf. intraperitoneal	22./9. 93 2h 4 6 8 10	 37·8 36·7 34·5 32·0	7h 30 schwer krank, apathisch. Darmpl.: 0. Blutplatten: 0.
69	Stirn blau, hinten roth	220 grm	3/4 Oese Cholera Pf. intraperitoneal	22./9. 93. 2h 4 6 8 10	 38·8 38·0 35·0 34·8	Darmplatten: 0. Blutplatten: 0. Wurde zur Contr. nicht getödtet, starb Nachts.

Unter Anwendung dieser Methoden habe ich bei sämmtlichen Meerschweinchen, ungefähr 90 an der Zahl, die ich überhaupt daraufhin untersucht habe, nur einmal mit dem Mikroskop typische Cholerabakterien,

die durch das Züchtungsverfahren als solche festgestellt wurden, nachweisen können. Bei einer Anzahl von Thieren, in 20 Procent aller Fälle, liess sich durch das Plattenverfahren indessen der Beweis erbringen, dass im Darminhalt oder Darmgewebe Cholerabacillen in lebendem Zustande vorhanden gewesen waren. Wenn auch nicht genau, so wurde doch annähernd das Zahlenverhältniss festgestellt, in dem die Vibrionen sich im Peritoneum und Darm fanden. Da zur Aussaat stets dieselbe Oese benutzt wurde, so gestatten die erhaltenen Resultate einen Vergleich. Es gelangten nun in den aus dem Darminhalt gegossenen Originalplatten in einzelnen Fällen ungefähr halb so viel Choleracolonieen zur Entwickelung, wie in den zweiten Verdünnungen der aus Peritonealexsudat gegossenen Platten; nur 3 mal betrug die Zahl der in einer Oese Darminhalt enthaltenen Cholerakeime mehr (Nr. 32, 44, 45).

Es geht aus diesen Untersuchungen also hervor, dass sich bei einer kleinen Zahl von Thieren, bei denen die Injection in's Peritoneum scheinbar tadellos gelungen ist, Cholerabakterien im Darmlumen finden, aber fast stets in sehr geringer Zahl. Es drängt sich nun die Frage auf, wie die Vibrionen in's Darmlumen gelangt sind. Die Möglichkeit, dass Fehler an der Technik hier eine Rolle spielen, musste vor allen Dingen berücksichtigt werden. Auch Sobernheim hätte mit dieser Möglichkeit rechnen müssen, als er sich die Frage vorlegte, wie bei seinen Experimenten die injicirten Cholerabakterien in solcher Menge in das Darmlumen gekommen seien.

Um nun jede Darmverletzung auszuschliessen, war es geboten, andere Methoden der Einverleibung der Cholerabakterien zu suchen. Die subcutane Injection der Cholerabakterien erfordert zur Tödtung der Thiere sehr grosse Mengen und ist relativ unsicher. Der Peritonealhöhle fast analoge Verhältnisse bietet dagegen die Pleurahöhle dar.

IV.

Die intrapleurale Injection.

Man vermag mit den gleichen Mengen Choleracultur unter denselben Erscheinungen und mit denselben Dosen, wie von der Bauchhöhle aus bei Meerschweinchen den Tod durch Einverleibung in die Pleurahöhle herbeizuführen. Die Thiere vertragen den Eingriff an sich gut, falls man nicht mehr als 1 ccm Aufschwemmung auf einmal injicirt. Die Technik dieser Methode ist nicht schwieriger als die intraperitoneale Injection. Nur muss man darauf achten, die Lunge nicht anzustechen. Man kann sich indessen leicht davon vergewissern, dass die Flüssigkeit sicher in die Pleurahöhle und nicht in die Lunge gelangt ist. Wenn sich nämlich die Spitze der Canüle im Pleuraraum befindet, so kommt die während der

Tabelle IV. Intrapleural geimpfte Meerschweinchen.

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
1	140	$^1/_2$ Oese Cholera Pf. intrapleural	15./9. 93.		Section 16./9. 93.
			2 h p. m.	Injection	Platten aus Pleura: unzähl.
			5 h	37·0	Choleracolonieen. Platten a.
			6	35·8	Blut: ziemlich viele Cholera-
			7	34·0	colonieen. Platten a. Darm:
			8	32·5	vereinzelte Choleracolonieen.
			10	31·2	Mikrosk. Präparat a. Darm-
			† in der	Nacht	inhalt: keine Kommabacill.
2	250	wie in Nr. 1	15./9. 93.		Section 16./9. 93, Morgens.
			2 h p. m.	Injection	Platten a. Pleura: sehr viel
			5 h	36·3	Choleracolonieen. Platten a.
			6	33·0	Blut: vereinzelte Cholera-
			7	31·0	colonieen. Platten a. Darm:
			8	†	keine Choleracolonieen.
					Mikrosk. Präparat a. Darm: keine Kommabacillen.
3	300	wie in Nr. 1	17./9. 93.	Injection	Section 18./9. 93, Morgens.
			1 h p. m.	38·7	Befund wie bei 2.
			5	36·2	
			6	33·0	
			9	31·0	
			† in der	Nacht	
4	310	0·01 grm Blut Pf. intraperitoneal	18./9. 93.		Section 20./9. 93.
					Befund wie bei 2.
		$^1/_2$ Oese Cholera intrapleural	19./9. 93.		
			2 h	Injection	
			3	36·2	
			4	35·3	
			6	32·0	
			8	†	
5	270	0·001 grm Blut Pf. intraperitoneal	18./9. 93.		Section 20./9. 93.
					Im Darm vereinzelte
		$^1/_2$ Oese Cholera intrapleural	19./9. 93.		Choleravibrionen.
			2 h	Injection	Platten aus Blut: Cholera-
			3	36·9	colonieen in zieml. Anzahl.
			4	35·2	
			6	34·0	
			8	†	
6	300	0·0001 grm Blut Pf. intraperitoneal	18./9. 93.		
		$^1/_2$ Oese Cholera intrapleural	19./9. 93.		Section 20./9. 93.
			2 h	Injection	Befund wie bei 2.
			3	37·0	
			4	36·1	
			6	35·3	
			8	33·2	
			† in der	Nacht	

Inspiration aus der Spritze angesaugte Flüssigkeit unverändert während der Exspiration zurück. Befindet sich die Spitze der Canüle aber im Lungengewebe, so wird nur wenig während der Inspiration aus der Spritze angesaugt und dies Wenige kommt bei der Exspiration blutig zurück. Eine Verletzung des Darmes wird bei dieser Methode natürlich vermieden. Ich habe sechs derartige Versuche angestellt. (Vgl. Tab. IV.)

Drei der Thiere waren mit menschlichem Serum vorbehandelt. Bei vier Thieren fanden sich keine Cholerabakterien im Darm, während bei zwei Thieren (Nr. 1 u. 5) vereinzelte Exemplare nachweisbar waren. Es waren dies Thiere, bei denen die Vibrionen sich in ziemlicher Menge im Blute vorfanden, in das sie augenscheinlich leicht von der Pleurahöhle eindringen.

Wenn auch nicht so absolut sicher wie mit dieser Methode, so kann man doch annähernd sicher durch Einführung des Impfmaterials unter Leitung des Auges Verletzungen des Darmes, wenigstens gröberer Natur, vermeiden. Zu dem Zwecke habe ich

V.

die Einführung des Impfmaterials in die Bauchhöhle durch Laparotomie

vorgenommen.[1] Die Meerschweinchen, 9 an der Zahl, die auf Tabelle V zusammengestellt sind, wurden zu dem Zwecke festgespannt, mit Aether betäubt und so gelagert, dass das Kopfende tiefer lag als das Hintertheil. Ein Vorfallen des Darmes, der ohne diese Massregeln so häufig ist und der Darmverletzungen wegen vermieden werden muss, kommt bei dieser Methode nicht vor, zumal wenn man durch eingelegte Fäden die vordere Bauchwand nach oben fixirt. Bei genügend tiefer Narcose, die zwar die Widerstandsfähigkeit des Thierkörpers, von theoretischen Gesichtspunkten aus betrachtet, etwas schädigt, in praxi aber, wie durch Controlversuche festgestellt ist, von den Thieren gut vertragen wird, kann man leicht ohne jede Berührung des Darmes die Choleravibrionen in den Peritonealsack bringen, sei es nun, dass man eine Oese voll Agarcultur an der Innenseite der vorderen Bauchwand verreibt, sei es, dass man mittels einer kleinen Spritze eine Aufschwemmung einführt. Die in der Linea alba angelegte Bauchwunde wurde dann mittels Naht verschlossen und mit Collodium verklebt. Secundäre Infectionen waren nicht zu verzeichnen. Es sei hier nicht unerwähnt gelassen, dass man von der festen Culturmasse, um die gleiche toxische Wirkung zu erzielen, ungefähr die vier-

[1] Hrn. Dr. Rindfleisch, welcher mir in liebenswürdiger Weise dabei behülflich war, auch an dieser Stelle meinen besten Dank.

fache Menge der Dosis gebraucht, die, in Aufschwemmung nach dieser Methode beigebracht, die Thiere unter typischen Erscheinungen tödtet. Die Choleravibrionen bleiben bei der Einführung in Form der verhältnissmässig festen Agarculturmasse, wie ich verschiedentlich beobachten konnte, theilweise in kleinen Klumpen liegen. Es wird dadurch ihre Vermehrung, andererseits aber auch ihre Zerstörung durch Leukocytose hintenan gehalten.[1] Die Dosen wurden mit Absicht recht hoch gewählt. Es sollte neben der Intoxication womöglich eine Ueberschwemmung des Körpers mit Vibrionen herbeigeführt werden. Fanden sich dann keine Cholerabakterien in nennenswerther Zahl im Darm vor, so mussten die Versuche als besonders beweiskräftig hingestellt werden.

Nur bei drei der so inficirten neun Thiere wurden Cholerabakterien im Darm nachgewiesen, aber nur in geringer Menge, in demselben Verhältniss, wie es oben bei den nach intraperitonealer Injection gestorbenen Thieren angegeben ist. In einem Versuche Nr. 9 waren im Darminhalte mehr Cholerabakterien nachweisbar; als Erklärung für diese Erscheinung kann die Thatsache dienen, dass gerade bei diesem Thier bei der Laparotomie der Darm verletzt wurde. Bei allen drei Thieren (Nr. 1, 5, 9) gelangten auch aus den mit Blut geimpften Gelatineplatten Choleracolonieen in ziemlicher Anzahl zur Entwickelung. Bei den übrigen 6 Thieren (Nr. 2 bis 7) waren im Darmcanal keine Vibrionen nachweisbar.

Tabelle V. Meerschweinchen, per laparotomiam intraperitoneal geimpft.

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
1	237	3 Oesen Cholera Pf. intraperitoneal, in Substanz, per laparotomiam	13./7. 93.		Section 14./7. 93 Morgens.
			12^h	Injection	Im Peritoneum massenhaft
			3	36·4	mikroskopisch Kommabac,
			4	36·0	Im Darminhalt mikroskop.
			5	35·4	Kommabacillen nicht nach-
			6	35·0	weisbar. Platten aus Darm-
			7	32·4	inhalt: vereinzelte Cholera-
			7^h 30	30·4	colonieen und solche von
			9	30·0	Bact. coli. Platten aus Blut:
			† in der	Nacht	vereinzelte Choleracolonieen.

[1] Die Phago- und Leukocytosis ist nach vorausgegangener Laparotomie, in Folge Reizung des Peritoneums, eine sehr intensive, wodurch einerseits der rasche Tod und jähe Temperatursturz nach Einführung grosser Dosen, andererseits das häufige Ueberstehen der Injection nach Dosen, die Thieren ohne Laparotomie beigebracht, sicher tödtlich sein würden, erklärt werden. Die Phagocytose beginnt schon bald nach Injection der Vibrionen in's Peritoneum. Man kann sie leicht mikroskopisch verfolgen, wenn man nach dem Vorgange von Issaeff von Zeit zu Zeit mittels einer Glascapillare Exsudat aus dem Peritoneum entnimmt.

(Fortsetzung.)

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
2	230	wie bei 1	13./7. 93.		Section 14./7. 93 Morgens.
			12h 30	Injection	Befund wie bei 1, jedoch in
			3	37·2	Platten aus Darminhalt:
			4	36·5	keine Choleracolonieen.
			5	35·2	
			6	34·9	
			7	32·0	
			7h 30	31·0	
			9	29·0	
			† in der	Nacht	
3	235	1/3 Oese Ch. Pf., aufgeschwemmt in 1 ccm steriler Bouillon, intraperitoneal per laparotomiam	13./7. 93.		Das Thier, todtkrank, wird
			1h	Injection	getödtet durch Nackenschlag
			3	38·0	gleich nach 7h 30 13./7. 93.
			4	38·0	Weder im Blut noch im
			5	37·7	Darminhalt lassen sich mi-
			6	36·9	kroskop. oder durch Cultur
			7	34·4	Cholerabakt. nachweisen.
			7h 15	32·0	Im Peritoneum massenhaft
			7h 30	31·0	Cholerabakterien.
4	205	3 Oesen Cholera Pf. intraperitoneal, in Substanz per laparotomiam	18./7. 93.		Section 19./7. 93 Morgens. Die Wunde ist verklebt, ohne Eiter. Im Peritoneum wenig Exsudat. Der Darm zeigt keine pathologischen Veränderungen. Im Peritoneum enorm zahlreiche Cholerabakt. nachweisbar. Mikroskop. sind weder im Herzblut noch im Darminhalt Choleravibrionen zu finden. Das Culturverfahren zeigt bei allen 3 Thieren im Herzblute Choleracol. in ziemlicher Anzahl, im Peritonealinhalte unzählige, im Darminhalte nur bei 5 einige wenige Colonieen, während sie bei 4 und 6 völlig fehlen.
			12h	Injection	
			1	36·0	
			3	36·1	
			5	34·0	
				unter	
			7	30·0	
				unter	
			9	30·0	
			† in der	Nacht	
5	185	wie bei 4	18./7. 93.		
			12h	Injection	
			1	37·0	
			3	36·5	
			5	34·2	
				unter	
			7	30·0	
				unter	
			9	30·0	
			† in der	Nacht	
6	210	wie bei 4	18./7. 93.		
			12h	Injection	
			1		
			3		
			5		
			7		
			9		
			† in der	Nacht	
7	400	3 Oesen Cholera Pf. in Substanz, intraperitoneal per laparotomiam	28./7. 93.		Section 28./7. 93.
			1h	Injection	Im Peritoneum massenhaft
			2	38·7	Choleravibrionen. Platten
			3h 30	35·3	aus Darminhalt: keine Cho-
			7h 30	unter 30·0	leravibrionen.

(Fortsetzung.)

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
8	460	wie bei 7	28./7. 93.		Section 28./7. 93.
			1 h	Injection	Befund im Perit. wie bei 7.
			2	38·6	Platten aus Darminhalt:
			3 h 30	35·4	keine Choleracolonieen.
				unter	Platten aus Peritoneum: un-
			7 h 30	30·0	zählige Choleracolonieen.
					Mikroskop. Präparat aus
					Darminhalt: keine Cholera-
					colonieen.
9	185	wie bei 7	28./7. 93.		Bei der Operation durch
			1 h	Injection	Unterbrechung der Narcose
			2	38·0	ein grosser Theil der ein-
			3 h 30	38·4	gebrachten Vibrionen wieder
			7 h 30	33·7	herausgepresst. Darm wahr-
			29./7. 93.	Thier	scheinlich intensiver verletzt.
			schnell	krank	Am 29./7. wird das Thier
				31·6	getödtet. Gelatineplatten aus
					Blut und Darminhalt eine
					Anzahl Choleracolonieen.

Aus den bisher mitgetheilten Ergebnissen geht hervor, dass bei der überwiegenden Zahl der Versuchsthiere der Tod nach Einverleibung von Choleravibrionen in tödtlicher Dosis eintritt, ohne dass diese Bakterien im Darminhalte gefunden werden. Es ist daher die Hüppe'sche Behauptung unhaltbar, dass die Ansiedelung der Cholerabakterien im Darm und ihr Wachsthum dort unter besonderen Bedingungen, die ihnen eine erhöhte Giftigkeit verleihen, nöthig ist, um den Tod der Versuchsthiere herbeizuführen.

Es fanden sich allerdings bei einer gewissen Zahl von Versuchsthieren, bei denen eine Verletzung des Darmes ausgeschlossen werden konnte, Cholerabakterien im Darmcanal vor. Aber da sie sich nur in ca. 20 Proc. der Fälle fanden, da sie dann stets in sehr kleiner Zahl vorhanden, und da am Darm keine pathologisch-anatomischen Veränderungen zu erkennen waren, so sind wir vollauf berechtigt ihr Auftreten im Darmcanal als eine secundäre Erscheinung aufzufassen, die mit dem Krankheitsbilde nichts zu thun hat. Wie die Vibrionen in das Darmlumen gelangt sind, ist nun die nächste Frage. Folgende Möglichkeiten liegen vor.

Zunächst könnten sie vom Peritoneum aus den Darm durchwachsen. Doch sprechen alle bisher bekannten Untersuchungen und Thatsachen dagegen. Weder Sobernheim noch einem anderen Untersucher gelang es, bei Meerschweinchen die Cholerabakterien in den tieferen Schichten

der Darmwandung durch Schnitte nachzuweisen. Es ist ferner nie beobachtet worden, dass die Choleravibrionen bei den per os inficirten Thieren die Darmwand in umgekehrter Richtung durchwandern und im Peritoneum erscheinen. (Vgl. Tab. I.)

Zweitens könnte das Auftreten der Cholerabakterien im Darm als agonale oder postmortale Erscheinung gedeutet werden; diese Deutung ist wohl nur in einem kleinen Theil der Fälle zutreffend. Denn die Cholerabakterien fanden sich auch zuweilen bei Thieren, die wenige Stunden nach der Infectien starben und sofort untersucht wurden.

Es bleibt also nur die Annahme übrig, dass das Blut das Bindeglied zwischen Peritoneum und Darm gewesen sei. Es ist hierbei die Frage zu erörtern, in welcher Zahl und unter welchen Bedingungen sich Cholerabakterien im Blut nach subcutaner oder intraperitonealer Einverleibung finden. Ich will hier gleich im Voraus bemerken, dass ich die von R. Pfeiffer früher mitgetheilten Resultate nur bestätigen kann.

VI.

Nach subcutaner oder intraperitonealer Injection finden sich Choleravibrionen im Blut von Meerschweinchen nur unter ganz besonderen Versuchsbedingungen, nie aber, falls die Section bald nach dem Tode vorgenommen wird, in solcher Menge, dass man von einem septicämischen Processe, einer Infection der Blutbahn, welcher das Thier erliegt, sprechen könnte. Mikroskopisch ist auch dann der Nachweis der Cholerabakterien im Blute und in den Organen meistens nicht möglich, derselbe gelingt erst durch das Züchtungsverfahren. Diese Bedingungen, unter denen ein Uebertritt der Vibrionen in's Blut durch Vermittelung der Lymphbahnen erfolgt, sind einmal Dosen, welche für die Thiere, auf das Körpergewicht berechnet, das Mehrfache der absolut tödtlichen Minimaldosis betragen, so dass die im Körper, speciell in dem Blute des normalen Thieres vorhandenen bakterienfeindlichen Agentien nicht ausreichen zur Tödtung der Vibrionen. Zweitens sind die Vibrionen zuweilen dann in der Blutbahn nachweisbar, wenn die inficirten Thiere lange Zeit in der Agone lagen. In diesem Falle sind sie besonders häufig im Blute des rechten Ventrikels nachweisbar, während sie im Blute des linken Ventrikels und der Organe fehlen. Möglicher Weise tritt in den Gerinnseln des rechten Ventrikels während der Agone eine Vermehrung der vereinzelten, hineingelangten Vibrionen ein.

Wie die Cholerabakterien nun aus dem Blute in den Darm gelangen, darüber lässt sich vor der Hand mit Bestimmtheit nichts aussagen. Vielleicht

dient aber zur Aufklärung dieser Frage eine Thatsache, die Wyssokowitsch für die Niere festgestellt hat. Derselbe fand Bakterien, welche er in das Blut eingespritzt hatte, nur dann im Harn wieder, wenn in der Niere Blutungen vorhanden waren. Es ist nicht ausgeschlossen, dass unter denselben Bedingungen die im Blute kreisenden Choleravibrionen in das Darmlumen gelangen. Eine zweite Möglichkeit wäre die, dass die Cholerabakterien überhaupt nicht frei im Darmlumen vorhanden, sondern in den Blutcapillaren der Schleimhaut enthalten sind. Da beim Entnehmen des Darminhaltes mit der Platinöse kleine Verletzungen der Schleimhaut, die auch die Capillaren eröffnen, unvermeidlich sind, so könnten die etwa in den Capillaren enthaltenen Vibrionen auf diese Weise mit in die Oese gelangen.

Man kann der Frage, wie die Cholerabakterien aus dem Blute in den Darmcanal gelangen, experimentell näher treten, wenn man Thieren Choleravibrionen direct in die Blutbahn einführt.

VII.

Einführung der Choleravibrionen direct in die Blutbahn.

Zur Einspritzung in die Blutbahn wählte ich aus technischen Gründen die Carotis. Das Gefäss wurde nach der Einspritzung, die mittels einer Koch'schen Spritze geschah, mit zwei Ligaturen unterbunden. Zum Zweke der Operation, die ungefähr 10 Minuten dauert, wurden die Meerschweinchen auf den Kitasato'schen Thierhalter festgespannt. Die Versuche, welche sieben Meerschweinchen betreffen, zeigen, dass die in die Carotis eingespritzten Vibrionen im Blute zu Grunde gehen und zwar in sehr kurzer Zeit, innerhalb weniger Minuten. (Nr. 6 u. 7).

Tabelle VI.

Meerschweinchen, denen lebende Cholerabakterien in die Carotis gespritzt sind.

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
1	340	2 Oesen Cholera Pf. in Aufschw. in Carotis	17./12. 93.	Injection	Section 15./12. 93 sogleich post mortem.
			12^h 45	38·0	
			1	36·5	Platten aus Herzblut und Organen: ganz vereinzelte Cholerakeime in 1 Oese.
				unter	
			3	30·0	
				unter	Platten aus Darm: keine Cholerakeime.
			4^h 30	30·0	
			5^h 30	†	

(Fortsetzung.)

Nummer	Gewicht d. Meerschw. in grm	Dosis und Infectionsmodus	Datum u. Zeit	Temperatur	Bemerkungen und Sectionsbefund
2	230	4 Oesen Cholera in Carotis	15./12. 93. 1 h 1 h 30 3 h 30 † in der	Injection 37·8 35·2 unter 30·0 Nacht	Section 16./12. 93. Platten aus Herzblut: ca. 2000 Cholerakeime in 1 Oese. Platten aus Darminhalt: ca. 200 Cholerakeime in 1 Oese. Platten aus Organen: Choleracolonieen, aber weniger als im Herzblut. Platten aus Blut am 15./12. 93 6 h p. m. unternommen: in 1 Oese 9 Cholerakeime.
3	290	4 Oesen Cholera in Carotis	15./12. 93. 1 h 30 2 h 30 3 h 30	Injection 37·0 30·8 †	Section 15./12. 93 6 h p. m. Platten aus Herzblut: ca. 500 Cholerakeime in 1 Oese. Platten aus Darminhalt: ca. 50 Cholerakeime in 1 Oese. Agarplatten aus Organen: weniger Cholerakeime als im Herzblut.
4	350	1 Oese Cholera in Aufschwemmung in die Carotis injicirt	15./12. 93. 12 h 30 1 2 6 h 30 9 † in der	 Injection 35·6 32·5 32·1 30·0 Nacht	6 h p. m. Blut aus Schenkelvene entnommen. 1 Oese in Gelatine gesäet, darin ca. 30 Cholerakeime. Section 16./12. 93. Platten aus Herzblut: ca. 100—150 Choleracolonieen im Original. Platten aus Darminhalt: steril. Platten aus Peritonealexsudat: steril.
5	270	1/2 Oese Cholera in Carotis dextra (linke Carotis auch unterbunden)	15./12. 93. 12 h 45 1 2 6 8 16./12. 93. 9 h †16./12. 93.	 Injection 36·4 37·5 37·2 36·0 34·4	6 h p. m. Blut aus Schenkelvene: keine Cholerakeime. Section 16./12. 93. Platten aus Herzblut: ca. 50 Cholerakeime in 1 Oese. Platten aus Darm: fast steril, keine Choleracolonieen. Agarplatten aus Organen: Choleravibrionen ebensowenig wie im Blute.
6	300	1/2 Oese Cholera in Carotis	18./12. 93. 12 h 1 h 40 2 7	Injection 38·8 36·3 34·5 37·4	Blut entnommen 5 Minuten und 15 Minuten nach Injection: sehr vereinzelte Vibrionen durch Ausstrich auf Agarplatten nachweisb.
7	260	1/2 Oese Cholera in Carotis	18./12. 93. 1 h	Injection 38·4	Thier getödtet 15 Minuten nach Injection. Mikroskop. weder im Blute, noch in den Organen, noch im Darm Kommabakterien vorhanden. Durch Cultur auf Agar nur ganz vereinzelte Vibrionen.

Selbst bei Einführung sehr grosser Mengen, welche die tödtliche Minimaldosis ($^1/_2$ Oese) um das acht-, bezw. vierfache übersteigen, fanden sich bei drei Thieren (Nr. 1, 2, 3) einige Stunden nach der Injection fast keine Vibrionen mehr in lebendem Zustande im Blute und in den Organen vor. Im Darme fanden sich die Vibrionen bei vier Thieren gar nicht, bei drei Thieren in sehr geringer Menge. Die erhoffte Entscheidung über die Frage, wie die Bakterien aus dem Blute in den Darm gelangt waren, liess sich auch auf diesem Wege leider nicht erzielen.

Wenn das weiter oben über Giftstoffe, die im Leibe der Vibrionen präformirt sind, Gesagte richtig ist, wenn ferner mit dem Tode der Vibrionen diese Giftstoffe resorbirt werden und wirken können, so muss bei der experimentellen Einführung der Vibrionen in die Blutbahn eine rapide Vergiftung des Körpers eintreten, da ja nachweislich innerhalb weniger Minuten die Vibrionen im Blute zu Grunde gegangen sind. In der That sieht man denn auch ungefähr eine Stunde nach der Injection in die Carotis die Thiere schwer krank daliegend, mit kalten Extremitäten, Muskelzuckungen, starker Prostration und stark erniedrigter Temperatur. Unter diesen Erscheinungen erfolgt bei genügend grosser Dosis nach einigen Stunden der Tod. Dass diese Erscheinungen nicht durch die Unterbindung der Carotis, das lange Fesseln der Thiere oder die Einführung von Flüssigkeit in die Carotis bedingt sind, wie man einwerfen könnte, ist durch Controlversuche (mit Injection von Carminemulsionen) wiederholt festgestellt worden. Dieselben eben beschriebenen Symptome, beobachtet man bei Meerschweinchen, denen abgetödtete Choleravibrionen direct in die Carotis eingebracht sind,[1] oder bei hochimmunen Meerschweinchen, die mit grossen Dosen lebender Culturmasse vom Peritoneum aus vergiftet sind. Zum Schluss mögen hier die Temperaturcurven von fünf verschieden behandelten Meerschweinchen als Beispiele Aufnahme finden.

---

[1] Ich werde in einer gemeinschaftlich mit Hrn. Dr. Issaeff angefertigten Arbeit in nächster Zeit des Näheren die Verhältnisse auseinandersetzen, welche bei Einführung von lebenden und todten Cholerabakterien in die Blutbahn berücksichtigt werden müssen.

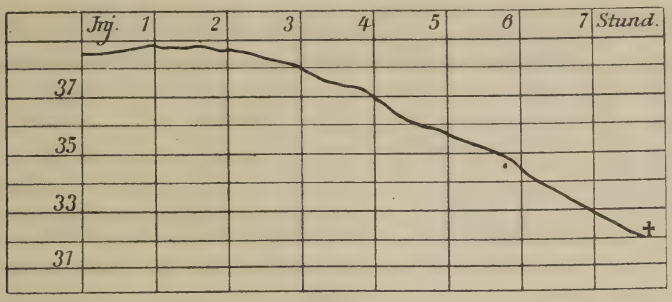


Fig. 1. Temperaturcurve eines Meerschweinchens, dem eine mittlere Dosis lebender Choleravibrionen in's Peritoneum gespritzt ist.

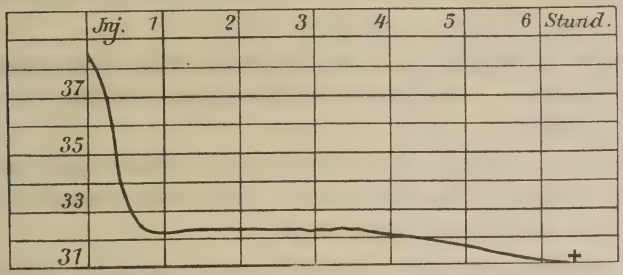


Fig. 2. Temperaturcurve eines Meerschweinchens, dem $^3/_4$ Oesen durch Chloroformdämpfe abgetödteter Choleraagarculturen in die Carotis gespritzt wurden.

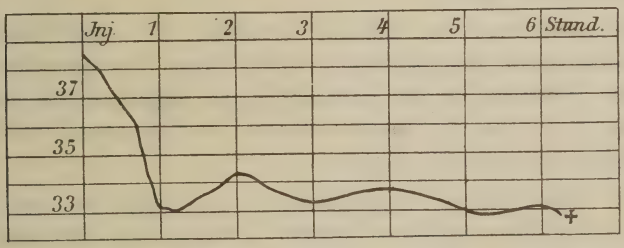


Fig. 3. Temperaturcurve eines Meerschweinchens, dem $^3/_4$ Oesen lebender Choleravibrionen in die Carotis gespritzt wurden.

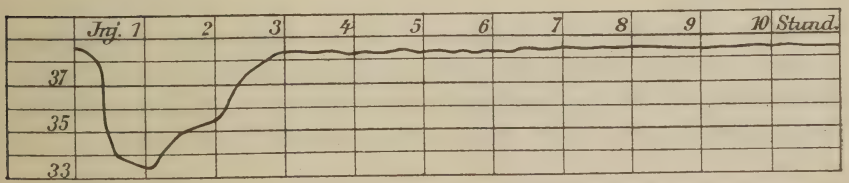


Fig. 4. Temperaturcurve eines gegen Cholera stark immunisirten Meerschweinchens, dem eine Oese lebender Choleravibrionen in das Peritoneum gespritzt ist.

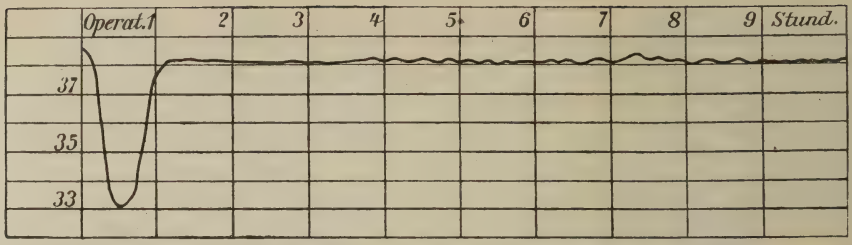


Fig. 5. Temperaturcurve eines Meerschweinchens, dem die Carotis unterbunden wurde.

Zusammenfassend kann daher nach den vorhergehenden Auseinandersetzungen Folgendes gesagt werden:

1. Bei der Technik der intraperitonealen Injection sind gewisse Fehlerquellen zu beachten. Die hauptsächlichste dieser Quellen ist eine Verletzung des Darmes.

2. Es hat sich gezeigt, dass nur dann Cholerabakterien in grösserer Menge im Darm der Meerschweinchen[1] nach intraperitonealer Injection auftreten, wenn der Darm verletzt wird.

3. Bei tadellos gelungener intraperitonealer Injection finden sich bei ca. 80 Procent der Versuchsthiere im Darm Cholerabakterien nicht vor, in ca. 20 Procent in so geringer Menge, dass es mit dem Mikroskop nicht gelingt, sie nachzuweisen.

4. Bei Anwendung von solchen Methoden, die eine Verletzung des Darmes ausschliessen, nach Injection in die Pleura, das subcutane Gewebe, direct in die Blutbahn, in die Bauchhöhle per laparotomiam, erhält man bezüglich des Auftretens der Cholerabakterien im Darmcanal der Versuchsthiere ungefähr die gleichen Resultate.

5. Der Weg für die Choleravibrionen, auf dem sie vom Orte der Injection in den Darm gelangen, scheint demnach die Blutbahn zu sein. Ob sie sich wirklich im Lumen des Darmes finden oder nur in den Blutcapillaren der Schleimhaut enthalten sind, ist mit völliger Sicherheit nicht zu entscheiden.

6. Die hauptsächlichste Bedingung für das Vorkommen der Vibrionen im Blute und im Darme nach intraperitonealer Injection sind Dosen, für welche die bakterienfeindlichen Agentien im Meerschweinchenkörper, speciell im Blute, nicht ausreichend sind.

---

[1] Es sei hier noch besonders darauf hingewiesen, dass die in der vorliegenden Arbeit mitgetheilten Resultate sich nur auf Meerschweinchen beziehen.

7. Bei richtiger Dosirung gelingt es, mit Choleravibrionen vom Peritoneum aus bei Meerschweinchen eine tödtliche Krankheit hervorzurufen, ohne dass, ausser im Peritoneum, Choleravibrionen sich im Darm, Blut und den Organen finden und dort pathologisch-anatomische Veränderungen setzen. Auch das Peritoneum erweist sich dann steril, wenn die Dosis letalis minima getroffen wird. Dieser Intoxicationsprocess beim Meerschweinchen ist das Analogon des Stadium algidum der Cholera beim Menschen.

8. Die Hüppe'sche Behauptung, dass die Ansiedelung der Cholerabakterien im Darm der Meerschweinchen nach intraperitonealer oder subcutaner Einverleibung zur Erzeugung einer Erkrankung nöthig sei, entbehrt daher jeder Grundlage.

9. In die Carotis der Meerschweinchen eingeführte lebende Choleravibrionen gehen im Blute rasch zu Grunde und führen eine rapide Intoxication herbei. Im Darm finden sich nach Einführung in die Blutbahn die Vibrionen in einem Theil der Fälle gar nicht, in einem Theil in relativ sehr geringer Menge.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Ueber das Verhalten der Choleraculturen in Hühnereiern.[1]

Von

Dr. **Zenthöfer**, Stabsarzt,
Assistenten am Institut für Infectionskrankheiten.

Die vorjährige grosse Choleraepidemie hat, wie so manche grosse Frage, so auch die der Natur des Choleragiftes in den Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses gedrängt. Es sind dabei sehr verschiedenartige Anschauungen zu Tage getreten, deren grössere oder geringere Berechtigung anzuerkennen und zu beweisen grossentheils noch Sache der Zukunft ist.

Es liegt mir fern, auf alle diese Controversen näher einzugehen, ich habe mir, speciell auf Veranlassung von R. Pfeiffer, nur die Aufgabe gestellt, das Verhalten der Cholerabakterien im Hühnerei genauer zu beobachten, da auch über dieses noch immer differente Ansichten vorliegen.

Scholl[2] hält in Uebereinstimmung mit Hüppe für eine unerlässliche Bedingung aller Untersuchungen über das Choleragift, dass in den Experimenten die Verhältnisse, wie sie im menschlichen Dünndarm herrschen, möglichst vollständig nachgeahmt werden. Er ist dabei der Ansicht, dass anaërobes Wachsthum und genuines Eiweiss als Nährsubstrat für die Abspaltung der specifischen Choleragiftkörper erforderlich sind.

Am besten glaubten die beiden Autoren diese Bedingungen dadurch realisiren zu können, dass sie die Bakterien im rohen Hühnerei züchteten, da hier sowohl ein steriler, aus genuinem Eiweiss bestehender Nährboden gegeben sei, als auch Anaërobiose, die noch dadurch vollständiger würde, dass die Cholerabakterien aus dem Eiweiss H_2S abspalteten, wodurch eine nahezu sauerstofffreie Atmosphäre im Ei entstände.

---

[1] Eingegangen am 20. Januar 1894.

[2] *Archiv für Hygiene.* Bd. XV. S. 172 ff.

Gehen wir nun auf die Scholl'schen Versuche selbst etwas näher ein, so sind dieselben folgendermassen angestellt. Scholl reinigte 40 Stück frische Hühnereier nach der Methode von Hüppe, sterilisirte sie mit 1 pro mille Sublimatlösung und spülte dann mit Alkohol und Aether ab; nachdem die Eier dann getrocknet waren, wurde mit einer geglühten Stahlnadel an der Spitze ein feines Loch gebohrt und durch dieses die Impfung mit einer virulenten Choleracultur vorgenommen. Die Oeffnung wurde mit einem Collodiumhäutchen geschlossen und die Eier bei 37 bis 38° C. in den Brütschrank gebracht. Nach 3 bis 4 Tagen, schreibt Scholl weiter, begannen die Eier an der Spitze und bald auch an der übrigen Aussenfläche schwarz zu werden, was anzeigte, dass im Innern das Wachsthum erfolgte, und zwar unter Bildung von Schwefelwasserstoff, der mit den noch an der Oberfläche haftenden Spuren von $HgCl_2$ Schwefelquecksilber bildete. Nach circa 20 Tagen wurden die Eier geöffnet, es war ein starker Druck nach Aussen zu beobachten; stach man am Boden mit einer Nadel ein Loch in die Schale, so spritzte sofort ein Strahl Flüssigkeit heraus.

Nach Oeffnen des Eies fand Scholl das Eiweiss vollständig wässerigflüssig und von grünlichgrauer Farbe; der Geruch war bisweilen deutlich nach H_2S, oft nur eigenthümlich aromatisch; die Reaction schwach alkalisch. Der Dotter bildete eine schmierige Masse von schwarzer Farbe, hatte aber dabei noch seine ursprüngliche Kugelgestalt bewahrt.

Mit dem in der angegebenen Weise veränderten Eiweiss stellte nun Scholl seine weiteren Versuche an.

Mit diesen Scholl'schen Angaben stehen die R. Pfeiffer'schen Versuche über das Wachsthum der Cholerabakterien im Hühnerei in unvereinbarem Gegensatz.[1]

Mit Rücksicht darauf, dass auch Gruber und Wiener, sowie Hammerl in neuerer Zeit den Hüppe-Scholl'schen Resultaten beigetreten sind, war es dringend erforderlich, das Wachsthum der Koch'schen Vibrionen im Hühnerei einer erneuten, exacten Untersuchung zu unterziehen.

Am 5./I. 1893 wurden demnach von mir 14 frische Hühnereier für mehrere Stunden in Sublimatlösung 1 : 1000 gelegt, darauf mit Aether und Alkohol abgewaschen und an dem stumpfen Pole die Schale mit der Stichflamme eines Gasgebläses gründlich sterilisirt. Mit sterilem Messer wurde dann an diesem Pole eine, für eine mittelstarke Platinnadel gerade bequem durchgängige Oeffnung in der Schale angelegt, durch welche die

[1] Vgl. R. Pfeiffer, Ueber das Choleragift. *Diese Zeitschrift.* 1892. Bd. XI.

Impfung von einer 24 stündigen Agarcultur frischer Cholera erfolgte. Sofort nachher wurde die Oeffnung mit einem kleinen Stückchen sterilisirter Watte bedeckt und dieses mit siedendem Paraffin überzogen. Die so behandelten Eier kamen in den Brütschrank bei 37°.

Eine Woche später (12./I.) wurden die ersten vier Eier aus dem Brütschrank herausgenommen. Das Aeussere von dreien dieser Eier war unverändert, besonders zeigte sich keine Spur von schwärzlicher Färbung. Die Eröffnung der Eier nahm ich in der Weise vor, dass ich mit sterilisirtem Messer die mit Paraffin getränkte Watte von der Schale entfernte, die so wieder frei gelegte Oeffnung, durch welche die Impfung erfolgt war, vergrösserte, sie auf die Oeffnung eines sterilen Erlenmeyer'schen Kölbchens brachte und nun auf dem entgegengesetzten Pole des Eies eine Gegenöffnung anlegte, worauf der flüssige Eiinhalt in das Kölbchen floss, welches dann sofort mit einem Wattpfropfen wieder verschlossen wurde. Zwischen Wattepfropfen und Glas wurde dabei ein mit basischem Bleiacetat getränkter Fliesspapierstreifen eingeklemmt, der tief in das Innere des Kölbchens hineinragte. Der feste Eiinhalt wurde nach Zerschlagen der Schale mit sterilem Messer in einer Petri'schen Schale aufgefangen.

Bei drei auf diese Weise geöffneten Eiern war keine Spur von Schwefelwasserstoffgeruch wahrnehmbar, der Fliesspapierstreifen blieb ungeschwärzt. Das Eiweiss dieser Eier warr dünnflüssig, trübe, der Dotter von schöner gelber Farbe, seine Consistenz etwas dicker als bei frischen Eiern.

Im gefärbten Ausstrichpräparat waren nur vereinzelte Kommabacillen sichtbar.

Das vierte Ei dieser ersten Serie unterschied sich wesentlich von den drei ersten: An seiner Schale waren schwärzliche Flecken sichtbar, bei der Eröffnung deutlicher Geruch nach Schwefelwasserstoff wahrnehmbar. Das Eiweiss war dünnflüssig, trübe, der Dotter schmutziggelb, von schwarzgrünen Streifen durchzogen., seine Consistenz schmierig, die Kugelgestalt nicht erhalten. Der Papierstreifen im Erlenmeyer'schen Kölbchen wurde sehr schnell geschwärzt.

In dem gefärbten Ausstrichpräparat waren ganz vereinzelt Kommabacillen sichtbar, daneben aber auch dicke Stäbchen.

Von dem Inhalt dieser vier Eier wurden nun Gelatineplatten gegossen, ausserdem Ausstriche auf Agarplatten angelegt, die ersteren kamen in den Brütschrank bei 22°, die letzteren in den Brütschrank bei 37° C. Gleichzeitig wurden Ausstriche auf Agarplatten in dem Botkin'schen Apparat unter eine Wasserstoffatmosphäre gebracht und die Platten mit diesem Apparat in den Brütschrank gestellt. Am folgenden Tage zeigte sich, dass auf sämmtlichen aërob gehaltenen Platten Cholerabacillen in

Reincultur gewachsen waren (die Platten in dem Botkin'schen Apparat waren durch einen unglücklichen Zufall vernichtet worden), dass also sowohl in den drei Eiern, welche keinen Schwefelwasserstoff enthalten hatten, als auch in dem vierten schwefelwasserstoffhaltigen Ei lebende Cholerabakterien vorhanden gewesen waren.

Die mikroskopische Untersuchung hatte bei dem vierten Ei ausser den Choleravibrionen noch eine andere Stäbchenart erkennen lassen, doch war diese auf Gelatine und Agar aërob nicht gewachsen; ob anaërobes Wachsthum auf den beiden genannten Nährböden möglich war, konnte wegen der Vernichtung der Platten im Botkin'schen Apparat nicht angegeben werden.

Es verdient besonders hervorgehoben zu werden, dass auch in dem vierten Ei, in welchem neben den Cholerabakterien eine fremde Stäbchenart mikroskopisch nachgewiesen war, trotzdem auf den Gelatineplatten und Agarplatten nur Cholerabakterien aufgegangen waren. Es ist damit bewiesen, dass im Ei Bakterienarten vorhanden sein können, die durch das Gelatineplattenverfahren nicht nachweisbar sind, dass also die Prüfung von Eiculturen durch das Plattenverfahren keine sicheren Schlüsse auf deren Reinheit gestattet.

Die zweite Serie der am 5./I. in den Brütschrank gebrachten Eier wurde am 19./I. aus diesem herausgenommen und in derselben Weise wie die erste Serie geprüft. Von fünf Eiern enthielten zwei die Kommabacillen in Reincultur; bei ihnen trat keine Schwärzung des Papierstreifens mit basischem Bleiacetat ein, ihr Dotter war gelb, ihr Eiweiss dünnflüssig, trübe. Die drei übrigen Eier hatten auf der Schale schwarze Flecken, das Eiweiss war ebenfalls dünnflüssig und trübe, der Dotter schmierig, schwarzgrün, in seiner ursprünglichen Form erhalten. Die Papierstreifen wurden mehr oder weniger geschwärzt.

In den Ausstrichpräparaten von dem Eiweiss dieser letzten drei Eier wurden die sehr vereinzelt sichtbaren Choleravibrionen von anderen Bakterien, besonders ziemlich plumpen Stäbchen mit abgerundeten Ecken an Zahl bedeutend übertroffen.

Die Impfung von Traubenzuckeragar in hoher Schicht ergab nach 24stündigem Aufenthalt der Röhrchen im Brütschrank bei 38° in der Tiefe Wachsthum von Bakteriencolonnieen mit Gasentwickelung. Nach dem Zerschlagen der Röhrchen zeigten sich die Colonieen aus den plumpen Stäbchen bestehend, welche im Ausstrichpräparat sichtbar gewesen waren.

Eine weitere Züchtung der Stäbchen habe ich nicht vorgenommen. Die zur Controle mit Inhalt eines der beiden schwefelwasserstofffreien Eier dieser Serie geimpften Röhrchen mit Traubenzuckeragar liessen nur das

kümmerliche, sehr bald ganz aufhörende Wachsthum erkennen, wie es die Choleravibrionen in hoher Schicht überhaupt zeigen. (Diese Cholerabacillen hatten 14 Tage Zeit gehabt, um sich an ein anaërobiotisches Wachsthum zu gewöhnen.)

Auch in den Gelatineplatten, die von dieser zweiten Serie Eier angefertigt wurden, kamen nur Choleracolonieen zur Entwickelung!!

Die Eröffnung der dritten Serie von den Eiern dieser Versuchsreihe sollte am 26./I. erfolgen, musste aber vorläufig unterbleiben, da ich an diesem Tage von Hrn. Geheimrath Koch nach Halle, bezw. Nietleben berufen wurde, wo ich fast fünf Wochen zubrachte. Nach meiner Rückkehr untersuchte ich die letzten fünf Eier am 3./III., nachdem dieselben 57 Tage im Brütschrank zugebracht hatten.

Von diesen fünf Eiern zeigten zwei an der Schale schwärzliche Flecke, enthielten Schwefelwasserstoff und waren im Innern derartig verändert, wie dies von Scholl beschrieben ist; den übrigen war äusserlich keine Veränderung anzusehen, sie rochen nicht nach Schwefelwasserstoff, im Innern sah man die stets beobachtete Verflüssigung des Eiweisses, der Dotter war dunkelgelb, von zäher, honigartiger Consistenz.

Mikroskopisch sah man in den Präparaten von den H_2S-haltigen Eiern stets verschiedene Bakterienarten, worunter bei dem einen Ei eine dicke Kokkenart am meisten vertreten war. Auch eines der H_2S-freien Eier enthielt neben den Kommabacillen feine Stäbchen.

Das Plattenverfahren liess in sämmtlichen von dem Inhalt der verschiedenen Eier angelegten Platten sehr charakteristisch wachsende Cholerabakterien erkennen, auch die vorher erwähnten Stäbchen wuchsen aërob, Anaërobenculturen habe ich nicht mehr angelegt.

Die aus einem Ei der letzten Serie gezüchteten Cholerabakterien verhielten sich durchaus typisch, ihr Wachsthum auf Gelatine war sehr charakteristisch, sie gaben in Peptonlösung nach 16 Stunden sehr schöne Cholerarothreaction und zeigten auch im Thierversuch durchaus typisches Verhalten, d. h. $^1/_4$ Oese einer 24stündigen Agarcultur, einem Meerschweinchen intraperitoneal injicirt, tödtete dieses unter den bekannten Erscheinungen.

Es hatten sich demnach in diesem Falle die Cholerabakterien 57 Tage im Hühnerei rein und lebend gehalten, ohne Schwefelwasserstoff zu entwickeln und ohne eine Aenderung in ihren biologischen Eigenschaften zu erfahren.

Eine weitere Versuchsreihe, die ich am 25./III. begann und am 20./IV. abschloss, ergab dieselben Resultate: von sechs mit Cholera geimpften Eiern blieben vier frei von Schwefelwasserstoff, zwei liessen das Vorhanden-

sein von Schwefelwasserstoff erkennen, in diesen letzteren waren ebenfalls neben Cholerabakterien noch andere Bakterienarten enthalten.

Die oben mitgetheilten Versuche führen zu folgenden Ergebnissen:

1. In Hühnereiern, in welchen die Cholerabakterien thatsächlich in Reincultur durch die mikroskopische und culturelle Untersuchung nachweisbar waren, hatte sich in keinem Falle so viel Schwefelwasserstoff entwickelt, dass dieser durch Bildung von Schwefelquecksilber auf der Schale oder durch den Geruchssinn sich verrathen hätte. Das Eigelb hatte seine normale honiggelbe Farbe bewahrt, das Eiweiss war leicht getrübt und verflüssigt.

2. Ueberall dort, wo Schwefelwasserstoff in grösseren Mengen im Eiinhalt vorhanden war, wies die genauere Untersuchung die Gegenwart fremder verunreinigender Bakterienarten nach, die an Zahl die regelmässig sehr spärlichen Cholerabacillen oft gewaltig überragte.

3. Die Gelatineplattenmethode ist für die Feststellung der Reinheit von Eiculturen nicht massgebend, da ein Theil der verunreinigenden Bakterienarten unter diesen Verhältnissen nicht zur Entwickelung gelangt und so der Beobachtung sich entzieht.

Anmerkung. Nach Fertigstellung dieser Arbeit erschien ein Aufsatz von Petri und Strassen (*Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*, Bd. VIII, S. 318ff.), in welchem der Beweis geführt wird, dass unter geeigneten Verhältnissen sämmtliche pathogenen Bakterienarten, und darunter auch die Koch'schen Vibrionen, geringe nur mit besonderen Cautelen nachweisbare Mengen von H_2S produciren können. Es stehen diese Petri-Strassen'schen Ergebnisse keineswegs im Widerspruch mit den oben angeführten Resultaten meiner Untersuchungen. Vielmehr sind sie eine sehr erwünschte Bestätigung für die von mir vertretene Ansicht, dass erhebliche, durch Bleichungen, durch den Geruch und durch Verfärbung der Eischale und des Eigelbes sich verrathende Schwefelwasserstoffbildung nicht durch die Wachsthumsthätigkeit der Cholerabakterien, sondern durch die Wucherung fremder, vielfach anaërober Bakterienarten, die neben den Cholerabakterien im Eiinhalt nachweisbar sind, hervorgerufen wird.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Zur Frage der Pathogenität des Bacillus pyocyaneus für den Menschen.[1]

Von

Dr. **H. Kossel,**
Assistenten am Institut für Infectionskrankheiten.

Die Frage, ob der Bacillus pyocyaneus nur als ein harmloser Saprophyt der menschlichen Haut anzusehen sei oder ob er nicht vielmehr für den Menschen pathogen werden könne, hat schon eine Reihe von Beobachtern beschäftigt. Während auf der einen Seite Charrin, Neumann, Ehlers, Karlinsky, Oettinger, Jadkewitsch[2] Krankheitsprocesse beschreiben, für welche sie nach dem bakteriologischen Befunde den Erreger der grünen Eiterung verantwortlich machen zu müssen glauben, wollen Andere, so besonders auch Schimmelbusch,[3] ihn als Saprophyten auffassen, der wohl die Heilung von Wunden zu beeinträchtigen, eiterige Secretionen zu steigern und dadurch schädliche Einflüsse auf den menschlichen Organismus auszuüben vermag, aber nicht direct pathogen zu werden im Stande ist.

Man muss Schimmelbusch darin beistimmen, dass eine einwandsfreie Beobachtung für eine Invasion dieses Mikroorganismus in den Körper von solchen Stellen aus, wo er sich am leichtesten zu Eiterungen hinzugesellt, d. h. bei eiternden Wunden der äusseren Haut, nicht existirt. Es geht ihm höchst wahrscheinlich die Fähigkeit gänzlich ab, von solchen Wunden aus, etwa wie Streptokokken, in den Körper einzudringen und Allgemeininfectionen hervorzurufen. Aber damit ist noch nicht gesagt, dass er überhaupt nicht pathogen werden könne.

Die Beobachtungen von Gruber,[4] Maggiora und Gradenigo,[5]

[1] Eingegangen am 10 Februar 1894.

[2] Nach Baumgarten's *Jahresberichten.* Bd. V, VI, VII, VIII.

[3] Ueber grünen Eiter und die pathogene Bedeutung des Bacillus pyocyaneus. *Sammlung klinischer Vorträge.* Nr. 62. Leipzig 1893.

[4] *Monatsschrift für Ohrenheilkunde.* 1887.

[5] *Annales de l'Institut Pasteur.* T. V.

Rohrer, Martha[1] zeigen, dass der Bacillus pyocyaneus sich bei eiterigen Entzündungen des Mittelohres in Reincultur finden kann.

Auch ich habe den Bacillus pyocyaneus wiederholt im eiterigen Exsudat bei Otitis media gefunden. Der erste derartige Fall betraf einen 28jährigen Mann, welcher mit Miliartuberculose in die Krankenabtheilung des Instituts aufgenommen wurde und über dessen Krankheitsgeschichte ich genauer in den *Charité-Annalen* Bd. XVII berichtet habe. Wie sich bei der Obduction herausstellte, war ein tuberculöser Herd im Felsenbein in den Sinus transversus durchgebrochen. Ein aus bröckligen Massen bestehender Thrombus, welcher sich im Sinus befand, enthielt enorme Mengen von Tuberkelbacillen. Dementsprechend fand sich eine Dissemination der Tuberculose in sämmtlichen inneren Organen. Aber mit den Tuberkelbacillen waren auch Staphylokokken und Bacillus pyocyaneus aus der Paukenhöhle in die Blutbahn gelangt. Hier hatte der Bacillus allerdings nicht vermocht, den Menschen unter dem Bilde der schnell verlaufenden Septicämie zu tödten, sondern es war zu der Entwickelung einer regelrechten Miliartuberculose gekommen. Der Fall war also auch nicht als ein Beweis der Pathogenität des Mikroben der grünen Eiterung anzusehen.

Doch haben mich spätere Untersuchungen über die Aetiologie der Mittelohreiterungen bei Säuglingen überzeugt, dass der Bacillus pyocyaneus, der sich beim Erwachsenen meist als unschuldig erweist, für den jugendlichen Körper, speciell im Säuglingsalter, im höchsten Grade gefährlich werden kann.

Das erste Kind, bei welchem ich den Erreger der grünen Eiterung fand, war ein Knabe von zwei Jahren, welcher, hochgradig rhachitisch, mit Masern zur Anstalt gebracht wurde. Er starb nach fünftägiger, hoch fieberhafter Krankheit mit den Erscheinungen ausgedehnter bronchopneumonischer Herde.

Bei der Section fanden sich (neben starkem Oedem der Hirnhäute) beide Paukenhöhlen und die Highmorshöhlen mit gelbem Eiter gefüllt. Auf der Schleimhaut der Nase und des Nasenrachenraumes lagerte ebenfalls eiteriges Secret. Die Lungen waren von bronchopneumonischen Herden durchsetzt. Im Ohreiter, dem Eiter der Highmorshöhlen und dem Eiter des Nasenrachenraumes fanden sich massenhaft die Bacillen des grünen Eiters, im Paukenhöhleneiter mit wenigen Fränkel'schen Diplokokken zusammen.

Hatte sich hier gezeigt, dass die Stäbchen auch an Stellen des Körpers, wie im Mittelohr, wo eine starke eiterige Secretion nicht so gleich-

[1] Baumgarten's *Jahresberichte*. Bd. VIII.

gültig ist, als bei Wunden der äusseren Haut, wuchern und erhebliche Reizungen machen können, so sollte ich bei einem vierwöchentlichen Kinde eine andere Eigenschaft derselben Bakterien kennen lernen.

Das Kind erkrankte am 24./V. 1892 mit Durchfall, Appetitlosigkeit, grosser Schwäche. Die beschmutzten Windeln des Kindes wurden bei der Berührung mit der Luft bald dunkelgrün; die Fäces unterschieden sich von der hellgrünen Farbe der gewöhnlichen grünen, schleimigen Stühle durch die dunklere Färbung. Die bakteriologische Untersuchung ergab das Vorhandensein des Bacillus pyocyaneus in grossen Mengen, durch welchen die gewöhnlichen Darmbakterien fast gänzlich verdrängt waren. Unter andauernder Entleerung von grünen Stühlen und Hinzutreten von copiösem Erbrechen grün gefärbter Masse bei starker Erhöhung der Körpertemperatur bis 39·7° trat bei schnellem Kräfteverfall nach 13 Tagen der Tod ein.

Die Section ergab ausser den Veränderungen am Magendarmcanal eiteriges Exsudat in der rechten Paukenhöhle und starke eiterige Secretion auf der Schleimhaut der rechten Nasenhälfte. Im Ohreiter, dem Eiter aus der Nasenhöhle und dem schleimigen Secret, welches auf der Schleimhaut des Larynx und der Trachea lagerte, fand Hr. Stabsarzt Zenthoefer den Bacillus pyocyaneus in Reincultur. Dasselbe Bacterium war im Inhalt des Magens und Darmes in grossen Mengen vorhanden.

Unter zahlreichen Untersuchungen über die Bakterien des normalen und pathologischen Darminhaltes von Säuglingen habe ich den Bacillus pyocyaneus nur in diesem einen Falle gefunden. Er ist also kein gewöhnlicher Bewohner des Darmcanales der Kinder und muss als der Erreger der Erkrankung des Verdauungstractus im vorliegenden Falle aufgefasst werden.

Dagegen scheint er im Nasenrachenraum des Kindes, besonders bei entzündlichen Affectionen dieser Theile, sich häufig anzusiedeln und kann von dort aus sowohl in das Mittelohr als in den Darmtractus gelangen. Eine so intensive Reizung des letzteren durch ihn gehört allerdings wohl zu den Seltenheiten. Sie ist aber erklärlich durch seine Fähigkeit, Eiweisskörper zu zersetzen, welche aus den Untersuchungen von Jakowski[1] hervorgeht.

Den deutlichsten Beweis für die Pathogenität lieferte der folgende Fall.

Sehr atrophisches Kind von sechs Wochen wird am 15./I. 94 wegen „Abzehrung" zur Anstalt gebracht. Am Aufnahmetag besteht geringe Temperaturerhöhung. Ueber den Lungen hört man rechts hinten einzelne feuchte Rasselgeräusche, links in der Gegend der Fossa infraspinata kleinblasiges Rasseln. Otoskopische Untersuchung (Dr. Arthur Hartmann):

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XV.

rechtes Trommelfell geröthet und vorgewölbt, links starke Schwellung des äusseren Gehörganges, so dass das Trommelfell nicht einzustellen ist.

Die Temperatur ist am Tage nach der Aufnahme um 37·0° herum und bleibt bis zum Tode gleichmässig, mit täglichen Schwankungen von nur 0·5°, 37° im Mittel. Das Kind schreit des Nachts viel, nimmt stetig an Gewicht ab, trinkt sehr wenig und geht unter den Erscheinungen der Herzschwäche am 20./I. zu Grunde.

Die Section ergab: Oedem des linken Unterlappens der linken Lunge. Trübung und Verbreiterung der Rindensubstanz der Nieren. Die weichen Hirnhäute an der Convexität zeigten ein starkes seröses Exsudat, an der Basis des Kleinhirns eine rein eiterige Exsudation. Beide Paukenhöhlen enthielten eiteriges Secret, ebenso war das Antrum mastrideum beiderseits erweitert und mit Eiter gefüllt.

Durch die mikroskopische und culturelle Untersuchung wurde der Bacillus pyocyaneus in Reincultur im eiterigen Exsudat der Pia nachgewiesen. Andere Bakterien waren weder mikroskopisch noch culturell darin zu finden. Aus dem Ohreiter wuchs der Bacillus pyocyaneus neben Fränkel'schen Diplokokken, aus dem Herzblut in Reincultur. In den ödematösen Partieen der Lungen war er neben Fränkel'schen Diplokokken verhanden.

Neumann[1] hat einen Fall von Sepsis mit Haemorrhagieen bei einem Neugeborenen beschrieben, aus dessen Blut und Organen er nach dem Tode den Bacillus pyocyaneus züchten konnte. Er spricht dies Bacterium als den Erreger der Erkrankung an. Man hat aber (meiner Ansicht nach mit Unrecht) diesen Fall nicht als Beweis der Pathogenität gelten lassen wollen, weil sich entzündliche Reactionen der Gewebe in den Organen um Bakterienherde herum nicht auffinden liessen. In unserem Falle ist aber eine Reaction des Gewebes erfolgt; das Bacterium hat eine eiterige Exsudation in die Pia hervorgerufen. Der mikroskopisch und culturell geführte Nachweis, dass der Bacillus pyocyaneus in diesem Exsudat in Reincultur vorhanden war, zwingt uns, ihn als den Erreger der Eiterung anzusehen.

Abgesehen von diesem Falle habe ich unter 52 bakteriologisch untersuchten eiterigen Exsudaten aus der Paukenhöhle von Säuglingen den Bacillus pyocyaneus acht Mal, meist mit anderen Bakterien zusammen, gefunden und in dreien der Fälle bei der Section auch im Blut nachgewiesen, welches allerdings während des Lebens nicht untersucht wurde.

In den letzteren Fällen fand sich regelmässig eine schwere Erkrankung der Nieren. Die Epithelien der gewundenen und der geraden Canälchen waren eine starke Fettmetamorphose eingegangen, welche sich

[1] *Archiv für Kinderheilkunde.* Bd. XII.

am frisch untersuchten Organ durch die üblichen Methoden nachweisen liess. Diese fettige Entartung der Nierenepithelien ist an sich allerdings nicht für die Infectionen mit Pyocyaneus charakteristisch, da ich sie auch zuweilen bei Otitiden anderen Ursprungs gefunden habe. Sie ist daher wohl den Erkrankungen der Niere bei anderen Infectionskrankheiten an die Seite zu stellen. Es mag hier aber auf die Beobachtungen von Charrin[1] hingewiesen werden, welcher bei der „Maladie pyocyanique" der Versuchsthiere Albuminurie constatirt hat. Ebenso hat Ehlers[2] in zwei Fällen von Pyocyaneusinfection bei Kindern Albuminurie gefunden.

Was nun das Verhalten der gezüchteten Mikroorganismen auf unseren künstlichen Nährböden betrifft, so konnte ich wesentliche Unterschiede von Pyocyaneusculturen anderer Herkunft nicht feststellen. Die bei den Kindern gefundenen Arten schienen nur alle charakteristischen Eigenschaften in höherem Grade zu besitzen. Die Farbstoffproduction einzelner dieser Culturen ist eine äusserst intensive. Auf Kartoffeln bilden die Bacillen einen gelb-röthlichen Belag, der am zweiten Tage schon in dunkles Grün umschlägt. Die Virulenz ist ebenfalls beträchtlich. Eine kleine Oese einer 24 Stunden alten Agarcultur tödtet die Thiere bei intraperitonealer Injection in 7 bis 24 Stunden unter starker Temperaturerhöhung. Ein Abfall der Temperatur erfolgt stets erst kurz vor dem Tode. Dadurch unterscheidet sich die Curve eines mit Pyocyaneus inficirten Meerschweinchens auf den ersten Blick von der Curve nach Injection von Choleravibrionen in die Bauchhöhle.

Der von meinen Culturen producirte Farbstoff liess sich mit Chloroform ebenfalls extrahiren und gab beim Zusatz von Säuren den charakteristischen Umschlag in die rothe Farbe.

Nach diesen Untersuchungen liegt kein Grund vor, den von den Chirurgen eingenommenen Standpunkt zu verlassen, nach welchem der Bacillus pyocyaneus durch seine Ansiedelung bei Hautwunden secundär schädlich aber nicht „invasiv pathogen" werden kann.

Dagegen geht aus den mitgetheilten Befunden hervor, dass dies für sein Vorkommen bei den Mittelohrentzündungen im zarten Kindesalter nicht zutrifft. Der Bacillus pyocyaneus kann entweder direct durch Invasion in die Blutbahn und als Erreger von Leptomeningitis oder indirect durch seine giftigen Stoffwechselproducte schwere zum Tode führende Schädigungen des kindlichen Organismus verursachen und ist daher als pathogen für den Menschen im Kindesalter anzusehen.

[1] *La maladie pyocyanique.* Paris 1889.

[2] Baumgarten's *Jahresberichte.* Bd. VI. S. 355.

Eine Typhusepidemie mit nachweisbarer Entstehungsursache und die Diagnose des Typhusbacillus mittels Formalin.[1]

Von

Dr. **Schild,**
Assistenzarzt am Krankenhause Magdeburg-Altstadt.

I.

Die Typhusepidemie, welche in diesem Herbst in dem Städtchen Seehausen unweit Magdeburg herrschte, und die der Gegenstand des ersten Theiles der vorliegenden Arbeit sein soll, bot zwar in klinischer Beziehung absolut nichts Bemerkenswerthes, denn sie war klein und verlief relativ gutartig, sie ist aber ihrer Aetiologie wegen meiner Meinung nach von hygienischem und bakteriologischem Interesse. Sie zeigt uns, ich möchte sagen, wie ein Modell, auf welche Weise wir uns die Entstehung grösserer Typhusepidemieen zu denken haben, deren Spuren nicht mehr so deutlich zu verfolgen sind, wie es hier der Fall war.

Am 10. October dieses Jahres bekam ich aus dem genannten, mir bis dahin so gut wie unbekannten Städtchen drei Brunnenwasserproben zur Untersuchung auf Typhusbacillen zugeschickt. Dieselben trugen nur die Bezeichnungen I, II und III. — Von jeder der drei Proben goss ich sofort mehrere Gelatineplatten mit verschieden grossen Impfmengen. — Es eigneten sich, wie sich herausstellte, zur weiteren Untersuchung diejenigen drei Platten am besten, welche mit 0·02 ccm geimpft waren, und zwar enthielt nach 24 Stunden von diesen die Platte I: 7 verflüssigende, 60 nicht verflüssigende, Platte II: 50 verflüssigende, 30 nicht verflüssigende, Platte III: 5 verflüssigende, 22 nicht verflüssigende Colonieen.

---

[1] Eingegangen am 30. December 1893.

Unter diesen Colonieen befand sich auf allen drei Platten eine Anzahl solcher, die ein typhusverdächtiges Aussehen zeigten, die meisten waren natürlich tiefliegend, einige aber auch oberflächlich von der charakteristischen Blattform.

Die letzteren nun benutzte ich zum Abimpfen und Anlegen von Reinculturen auf schräg erstarrtem Agar, und zwar gelang es mir von der Platte des Brunnens I drei solcher Reinculturen herzustellen, von der Platte II ebenfalls drei, und von der Platte III nur zwei.

Diese acht verdächtigen Reinculturen erhielten die Bezeichnungen Ia, Ib, Ic, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb und wurden nun auf ihre Art geprüft.

Im Ausstrichpräparat präsentirten sie sich sämmtlich als kurze, dicke, dicht gedrängt liegende Stäbchen, im hängenden Tropfen zeigten sie alle eine lebhafte Eigenbewegung und auf neu angelegten Gelatineplatten wieder die für den Typhusbacillus, bezw. das Bacterium coli, charakteristischen Colonieenformen. Die Indolreaction fiel bei allen gleich negativ aus, deutlichen Fäkalgeruch besassen nur die Culturen Ib und IIb, und in Bezug auf die Schnelligkeit des Wachsthums machte sich kein greifbarer Unterschied bemerkbar.

Es galt nun jede einzelne der Culturen mit Hülfe der drei heute als sicher angesehenen Prüfungsverfahren auf ihre Kriterien für Typhus- bezw. Nichttyphusbacillen zu untersuchen, ich meine mit Hülfe der Milchcultur, der Kartoffelcultur und der Methode der Gasentwickelung in sterilem Fleischwasser. Die Resultate dieser Untersuchungen habe ich der Uebersicht halber in folgender Tabelle zusammengestellt:

Brunnen:	I.			II.			III.		Bemerkungen
Cultur:	a.	b.	c.	a.	b.	c.	a.	b.	
auf Kartoffel	unsichtbarer feuchter Rasen	grünl. Belag, Kartoffel violett verfärbt	gelbgrüner Belag, Kartoff. viol.verf.	unsichtbarer feuchter Rasen	grünl. Belag, Kartoff. violett verfärbt	unsichtbarer feuchter Rasen	gelbgrüner Belag, Kart.violett verf.	gelbgrüner Belag, Kart.violett verf.	Sämmtliche Kartoffel-, Milch- und Fleischwass.-culturen waren gut angegangen, wie durch Abimpfen festgestellt wurde
in steril. Milch	Milch nicht geronn.	Milch geronn.	Milch nicht geronn.	Milch nicht geronn.	Milch geronn.	Milch nicht geronn.	Milch nicht geronn.	Milch nicht geronn.	
Gasentwick. in sterilem Fleischw.	kein Gas	Gas	Gas	kein Gas	Gas	kein Gas	Gas	Gas	
Diagnose:	Typhus	Bact. coli	Wasserbact.	Typhus	Bact. coli	Typhus	Wasserbact.	Wasserbact.	

Ich hatte somit nach dem heutigen Stande der Wissenschaft constatirt, dass in Brunnen I und II neben typhusähnlich wachsenden Wasserbakterien der Typhusbacillus und auch Bacterium coli vorhanden war, in Brunnen III dagegen hatte ich keine der beiden letzten Bakterienarten gefunden. Das Vorkommen von Bacterium coli neben dem Typhusbacillus im Wasser erscheint mir, nebenbei gesagt, als etwas sehr Natürliches, denn die Infection des Brunnenwassers mit Typhus geschieht doch in der Regel durch Fäkalien von Typhuskranken und diese enthalten natürlich auch das Bacterium coli.

Das Ergebniss dieser Untersuchungen veranlasste mich sofort nach Seehausen zu fahren, um mir die drei Brunnen anzusehen und ihre Beziehung zu den daselbst aufgetretenen Typhuserkrankungen zu prüfen, und ich stellte dabei folgende interessante Thatsachen fest:

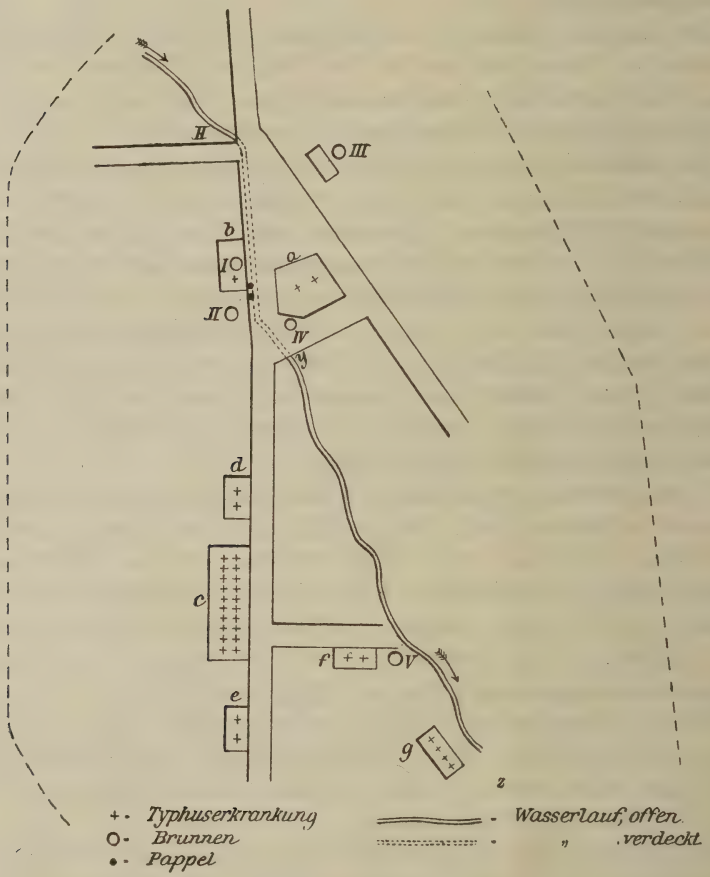
Das Städtchen Seehausen liegt in einem flachen, fruchtbaren Thale auf kalkigem Boden, an einer Stelle, wo früher ein See gewesen ist, und zählt etwa 3000 Einwohner. Besonders guter Gesundheitsverhältnisse hat es sich nicht zu erfreuen gehabt, insbesondere sind daselbst fast alljährlich einige sporadische Typhuserkrankungen vorgekommen. Auffallender Weise war im vorigen Jahre der Typhus in Seehausen vollkommen ausgeblieben, und ein dortiger Arzt, mit dem ich über die Sache sprach, führt diesen Umstand darauf zurück, dass damals — es war das Cholerajahr von Hamburg — alle Gossen, Ausgüsse und Aborte auf Veranlassung der Behörden häufig desinficirt worden waren.

In den ersten Septembertagen dieses Jahres trat nun der Typhus in Seehausen epidemisch auf. Es handelte sich im Ganzen um 33 Erkrankungen, von denen zwei tödtlich verliefen. In den ersten Tagen des October, nach vierwöchentlicher Dauer, war die Epidemie insofern wieder erloschen, als von dieser Zeit an keine Neuerkrankungen mehr stattfanden. Die Localisation und Reihenfolge der Erkrankungen war nach umstehendem schematischem Plane von Seehausen folgende:

Zuerst erkrankten in Gehöft *a* zwei Personen, darauf in Gehöft *b* eine, und weiter folgten, etwa zu gleicher Zeit, in Haus *c* zwanzig, Haus *d* zwei, Haus *e* zwei, Haus *f* zwei und Haus *g* vier Typhuserkrankungen. Das Haus *c* ist eine Arbeiterkaserne.

Die Epidemie war demnach nur auf ein kleines strichförmiges Gebiet von Seehausen beschränkt, während der ganze übrige Theil des Städtchens — auf dem Plane sind die Grenzen desselben durch die gestrichelten Linien ungefähr angedeutet — völlig typhusfrei geblieben war. Nun hatten die Einwohner der befallenen Häuser ihr Trinkwasser notorisch aus folgenden vier Brunnen bezogen: Haus *a* aus Brunnen IV, Haus *b* aus Brunnen I und II, Haus *c*, *e*, *f*, *g* aus Brunnen V, Haus *d* aus

Brunnen II, — und von diesen vier Brunnen hatte ich in zweien, nämlich I und II, wie oben geschildert, den Typhusbacillus und das Bacterium coli nachgewiesen. Der Brunnen III dagegen lag abseits von dem Typhusgebiete bei einer viel höher gelegenen Villa und war mir nur aus Vorsorglichkeit zur Untersuchung mitgeschickt worden. Es war dieses ja der Brunnen, in welchem ich in der That nichts anderes als Wasserbakterien zu constatiren vermocht hatte, obwohl ich keine Ahnung davon gehabt hatte, dass der Brunnen zu der Typhusepidemie in keiner Beziehung stand.



Es lag somit die Wahrscheinlichkeit nahe, dass die kleine Epidemie durch das Brunnenwasser hervorgerufen worden war, und dass auch in Brunnen IV und V, die mir damals leider zur Untersuchung nicht mitgeschickt worden waren, Typhusbacillen vorhanden gewesen sind. Bei einer nachträglichen Untersuchung im November fand ich nichts mehr,

was durchaus nicht Wunder nehmen kann, da die Typhusbacillen bekanntlich fast immer nach ganz kurzer Zeit wieder aus dem Wasser verschwinden.

Es handelte sich nun darum eine Erklärung dafür zu suchen, auf welche Weise gerade diese vier Brunnen, und noch dazu zu gleicher Zeit, mit Typhusbacillen inficirt worden waren. Bei Erörterung dieser Frage eruirte ich, dass das Städtchen Seehausen von einem kleinen Wasserlaufe durchflossen wird, der bei *H* als offener Graben hereinkommt, eine Strecke weit verdeckt unter der Strasse entlang läuft, bei *y* wieder als offener Graben hervortritt und sich durch die hinter den Häusern der Stadt gelegenen Gärten schlängelt, um schliesslich bei *z* in einen Bach einzumünden. — Die sämmtlichen vier als inficirt erwähnten Brunnen lagen nun, wie aus vorstehendem Schema ersichtlich ist, in unmittelbarer Nähe dieses Wasserlaufes, und zwar Brunnen I und V nur wenige Fuss, Brunnen II und IV wenige Meter von demselben entfernt.

Ausserdem konnte ich mich bei Brunnen I und II überzeugen, dass die Wurzeln der uralten an der Strasse stehenden Pappeln einerseits in die beiden Brunnenschächte, andererseits in den mit rohen Steinen ummauerten Wasserlauf hineingewuchert waren, und somit durch Bildung kleiner Rinnsale entlang diesen Wurzeln sehr wohl eine Communication zwischen dem Canal einerseits, den Brunnen andererseits möglich war, ohne dass das Wasser den filtrirenden Erdboden zu durchdringen brauchte. — Noch einfacher lagen die Verhältnisse bei Brunnen V. Hier sagte mir der Besitzer des Hauses, zu dem der Brunnen gehörte, als ich mir letzteren betrachtete, sehr indignirt: In seinem Brunnen könne nichts Böses sein, der stehe seit langer Zeit unten in Verbindung mit dem Graben, und da müsse doch alles Böse abfliessen. — In der That war eine solche Communication vorhanden.

Ein anderes nicht zu unterschätzendes Moment kam noch hinzu. Es war nämlich um diese Zeit in Folge der Hitze und Trockenheit des vergangenen Sommers das Grundwasser so erheblich gesunken, dass das Niveau der Brunnen bedeutend unter das sonst auf gleicher Höhe stehende Niveau des Wasserlaufes gefallen war, und somit der Abfluss des Wassers von letzterem nach den Brunnen zu natürlich begünstigt werden musste. — Ueberhaupt möchte ich mich in dieser Beziehung der Ansicht von Gaffky sehr zuneigen, dass der Einfluss des sinkenden Grundwassers auf die Entstehung von Typhusepidemieen wohl nicht zum wenigsten darauf zurückzuführen ist, dass dadurch ein Abfluss von Senkgruben, undichten Canälen und so weiter nach Brunnen, und somit eine Infection derselben mit etwa vorhandenen Typhusdejectionen ermöglicht wird.

Für mich lag nun kein Grund mehr vor daran zu zweifeln, dass die Infection dieses Canales und die von diesem ausgegangene

Infection der vier Brunnen die Aetiologie der Typhusepidemie gewesen ist. Wie nun der Canal inficirt worden ist, das liess sich nachträglich ebenso wenig mehr nachweisen wie es leicht erklärlich ist. Es braucht ja nur ein einziger Typhuskranker, der entweder zugereist war oder sich an einem aus früherer Zeit irgendwo im Verborgenen noch vorhanden gewesenen Herde inficirt hat, seine Fäkalien in den Wasserlauf hinein entleert zu haben, entweder an einer offenen Stelle oder durch einen der in denselben führenden Ausgüsse oder Aborte.

Die erwähnten Brunnen waren natürlich sofort nach dem Ausbruche der Epidemie polizeilich geschlossen worden, aber solange die Stadt Seehausen den Wasserlauf nicht durch Röhren oder ein mit Cement ausgemauertes Bett führt, wird sie vor weiteren derartigen Ereignissen nie sicher geschützt sein.

II.

Im Anschluss an die vorstehende Mittheilung will ich eine Schilderung derjenigen Untersuchungen geben, die mich veranlasst haben, das Formalin als Hülfsmittel für die Diagnose des Typhusbacillus zu empfehlen, wie ich es in einer vorläufigen Mittheilung[1] gethan habe.

Als ich die oben geschilderten Brunnenuntersuchungen vornahm, war ich auch mit eingehenden Versuchen über die Desinfectionskraft des Formalins beschäftigt. Mein Chefarzt, Herr Sanitätsrath Dr. Aufrecht, hatte mir empfohlen, besonders die bakterientödtende Wirkung der Formalindämpfe zu prüfen, weil wir dieselben zu Desinfectionszwecken in unserem Krankenhause zu verwenden gedachten.

Ich stellte diese Versuche natürlich in erster Linie mit pathogenen Bakterien an, nahm aber, als der Typhusbacillus an die Reihe kam, auch das Bacterium coli und das in dem Brunnenwasser gefundene typhusähnlich wachsende Wasserbacterium zur Controle mit hinzu.

Die ersten Versuche, die von dem oben erwähnten Zwecke ausgingen, führte ich in der Weise aus, dass ich mir eine Reihe von Gelatineplattenculturen der genannten Bakterien in Petri'schen Schälchen herstellte und von diesen die am besten und kräftigsten entwickelten aussuchte, namentlich solche, auf denen viele Colonieen oberflächlich lagen. Dann nahm ich Culturschalen von 2000 ccm Inhalt mit gutschliessendem Deckel, bedeckte ihren Boden mit Fliesspapier, goss darauf 5 ccm Formalin und schloss die Schalen. Nach 15 Minuten, nachdem sich die Formaldehyddämpfe reichlich entwickelt hatten, stellte ich unter kurzem Lüften des Deckels die offenen Gelatineplattenculturen hinein und impfte nun von Zeit zu

[1] *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde.* 1893 Nr. 22.

Zeit wieder unter kurzem Lüften des Deckels mit der Platinnadel von der Oberfläche der Platten ab auf schräg erstarrten Agar, welcher dann sofort in den Brütschrank gestellt wurde. Dabei machte ich die Beobachtung, dass der Typhusbacillus gegen die Formalindämpfe viel empfindlicher ist als das Bacterium coli und das erwähnte Wasserbacterium, denn die Typhuscolonieen erwiesen sich, wie aus folgenden Versuchstabellen hervorgeht, nach 75 Minuten langer Formaldehydeinwirkung als entwickelungsunfähig, während die Colonieen von Bacterium coli und dem Wasserbacterium in den Schalen meist noch nach zwei Stunden entwickelungsfähig waren:

Platte:	Abgeimpft auf Agar nach Formalindampfeinwirkung von Minuten:										
	50	55	60	65	70	75	80	90	100	110	120
Typhus I	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
„ II	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
„ III	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
„ IV	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
„ V	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
Bact. coli I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
„ „ II	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
„ „ III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
„ „ IV	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Wasserbact.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

\+ bedeutet, dass die auf Agar abgeimpfte Cultur im Brütschrank noch anging,
— „ , dass sie nicht mehr anging.

Ein Abimpfen von denselben Platten nach 12 stündiger Erholung in gewöhnlicher Zimmerluft gelang bei Typhus niemals, bei Bacterium coli fast immer, ein Zeichen, dass die letzteren, selbst wenn sie nach zweistündiger Formalineinwirkung sich nicht entwickelten, doch noch nicht getödtet, sondern nur gelähmt waren.

Dieser Unterschied im Verhalten der drei Bakterienarten gegen Formalindämpfe brachte mich auf den Gedanken, im Formalin ein Hülfsmittel zu suchen zur Unterscheidung des Typhusbacillus von den beiden anderen, besonders vom Bacterium coli. Die Unterscheidung, besonders der beiden letztgenannten Bakterienarten, ist ja heute in vielen Fällen noch so erschwert, dass von gewisser Seite, in erster Linie von französischen Forschern (Roux, Rodet, Wurtz, Hermann) der Typhusbacillus sogar für identisch mit dem Bacterium coli gehalten wird, und sie gelingt mit einiger Sicherheit, wie Dunbar[1] auseinandergesetzt hat, nur mit Hülfe der Kartoffelcultur, der Milchcultur und der Gasent-

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XII.

wickelungsprobe in sterilem Fleischwasser. Um so wünschenswerther erschien es mir, noch ein neues Mittel zur Diagnose des Typhusbacillus heranziehen zu können.

Zur genaueren diesbezüglichen Prüfung verfuhr ich nun bei meinen weiteren Versuchen in der Weise, dass ich Formalinlösung zu verschiedenen Nährböden hinzusetzte und dann auf diesen das Wachsthum der drei Bakterienarten beobachtete.

Die ersten Versuche misslangen sämmtlich, das heisst, der Typhus sowohl wie Bacterium coli und das Wasserbacterium gediehen auf Nährböden mit verschieden hohen Zusätzen von Formalin gleichmässig gut.

Diese nach den vorerwähnten Beobachtungen sehr auffallende Thatsache erklärte sich jedoch sehr bald dadurch, dass ich den Fehler gemacht hatte, das Formalin vor dem Sterilisiren der betreffenden Nährböden zuzusetzen, und dass der äusserst flüchtige Formaldehyd beim Erhitzen entwichen war.

Ich arbeitete nun in der Weise, dass ich Reagensgläser mit bestimmt abgemessenen Mengen Nährlösung füllte, sterilisirte, und nun erst mit einer sterilen Pipette schnell und sorgfältig das Formalin zusetzte.

Als vollkommen unbrauchbar zu derartigen Versuchen erwies sich der Agar-Agar, und zwar deswegen, weil er beim Erkalten Wasser auspresst, und mit diesem auch einen Theil des Formalins, weil also hier eine bestimmte Dosirung überhaupt unmöglich ist.

Interessant dagegen waren die Versuche mit Formalingelatine. Auf Formalingelatine von 1 : 13000 gingen weder Stich- noch Plattenculturen von Typhusbacillen an, dagegen entwickelten sich das Bacterium coli und das Wasserbacterium noch auf Gelatine, die das Formalin im Verhältniss von 1 : 3000 enthielt.

Auf den Plattenculturen von letztgenannter Gelatine zeigten die Bacterium coli-Colonieen ein eigenartiges Wachsthum. Sie hatten ihre charakteristische glattrandige, runde oder wetzsteinförmige Form verloren und erschienen bald wurst- bald semmelförmig, bald gelappt, ausserdem sehr stark braun gefärbt.

Die Versuche mit Formalin-Bouillon übertrafen meine Erwartungen, sie liessen die verschiedene Widerstandsfähigkeit der drei Bakterienarten gegen Formalin in so prägnanter und deutlicher Weise hervortreten, dass die Formalinbouillon sich durchaus geeignet erwies als Hülfsmittel zur Unterscheidung des Typhusbacillus von den beiden anderen zu dienen. Ich will diese Versuchsreihen in tabellarischer Uebersicht wiedergeben.

Zu Gebote standen mir dazu einerseits drei Reinculturen von Typhus, deren erste aus dem hygienischen Institute zu Berlin (in der Tabelle ist

diese bezeichnet mit I), deren zweite (II) aus Jena und deren dritte (III) aus dem Brunnenwasser von Seehausen (s. o.) stammte. Die letztere war ganz frisch, also noch nicht auf künstlichen Nährböden gezüchtet, was bemerkenswerth ist, denn man könnte ja denken, dass die beiden ersten Culturen während der Dauer ihrer Züchtung auf künstlichen Nährböden an Resistenz eingebüsst hätten.

Andererseits benutzte ich dazu sechs Reinculturen von Bacterium coli, die ich mir aus den Fäces von 6 verschiedenen Personen (Männern, Frauen, Kindern) gezüchtet hatte. Eine davon (in der Tabelle Nr. I) war seit etwa einem halben Jahre auf Nähragar gezüchtet. Sie beweist ebenfalls, dass dadurch das Verhalten gegen Formalin nicht modificirt wird.

Endlich wurde auch das erwähnte Wasserbacterium geprüft.

Die verwendete Bouillon war die gewöhnliche conventionelle Pepton-Kochsalz-Nährbouillon (Pepton Witte), und zwar wurde dieselbe, obwohl die drei Bakterienarten sowohl auf sauren wie auch auf alkalischen Nährböden wachsen, der Gleichmässigkeit halber möglichst genau neutral gemacht. — Die Reagensgläser wurden mit je genau 7 ccm derselben gefüllt, dreimal im Dampftopf sterilisirt, dann das Formalin in der unten näher beschriebenen Weise zugesetzt, und zwar in Verhältnissen von 1 : 18000 bis 1 : 1000, und dann sofort geimpft und in den Brütschrank gestellt.

Die nachfolgende Tabelle ergiebt nun, dass der Typusbacillus in einer Formalinbouillon von 1 : 13000 seine Entwickelungsfähigkeit jedes Mal eingebüsst hatte, dassdagegen das Bacterium coli sich stets noch gut entwickelt hatte in einer Formalinbouillon von 1 : 4000, und das Wasserbacterium in einer solchen von 1 : 6000. — Und zwar hatten Bacterium coli und das Wasserbacterium, wenn sie überhaupt angingen, die Bouillon bereits nach 8 bis 24 Stunden deutlich getrübt, der Typhusbacillus nach 24 bis 48 Stunden, manchmal sogar erst am dritten Tage.

Wie sich andere typhusähnlich wachsende Wasserbakterien dem Formalin gegenüber verhalten, bedarf noch der weiteren Untersuchung.

Zur Prüfung einer Reincultur auf Typhus habe ich nun empfohlen die Mittelstrasse einzuschlagen und eine Formalinbouillon von 1 : 7000 anzuwenden und damit zu impfen. — Stammt die zu prüfende Reincultur aus Dejectionen Typhuskranker, so ist ein wiederholtes Klarbleiben solcher Bouillon entscheidend für Typhus, eine Trübung dagegen für Bacterium coli. Stammt die Cultur aus dem Wasser, so ist zwar das Klarbleiben nicht für Typhus entscheidend, weil vielleicht andere ähnliche Wasserbakterien ebenfalls nicht darin gedeihen, wohl aber ist eine Trübung entscheidend gegen Typhus.

Das Ergebniss der Versuche veranschaulicht folgende Tabelle:

Cultur	Bouillon-Glas	1:18000	1:17000	1:16000	1:15000	1:14000	1:13000	1:12000	1:11000	1:10000	1:9000	1:8000	1:7000	1:6000	1:5000	1:4000	1:3000	1:2000	1:1000
Typhus I	a	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„	b	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Typhus II	a	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„	b	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-	—	—	—	—	—
Typhus III	a	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„	b	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
B. coli I	a	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
„	b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
B. coli II	a	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
„	b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
B. coli III	a	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
„	b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
B. coli IV	a	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
„	b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	—
B. coli V	a	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
„	b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
B. coli VI	a	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
„	b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
Wasser-bacterium	a	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
	b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—

+ bedeutet, dass die Bouilloncultur anging; — bedeutet, dass die Bouilloncultur nicht anging, selbst nicht nach 8 Tagen.

Dieser Unterschied zeigt uns auf's Neue, dass wir es im Typhusbacillus mit einer besonderen specifischen Art zu thun haben, und dass die Identificirung desselben mit dem Bacterium coli, wie sie besonders von französischen Bakteriologen (Roux, Rodet, Wurtz, Herrman) vertreten wird, immer mehr an Wahrscheinlichkeit verliert.

Zum Schlusse sei noch einiges bemerkt über Formalin und die Bereitung von Formalinbouillon.

Formalin heisst die von Schering in Berlin in den Handel gebrachte concentrirte (40 procentige) Lösung des Formaldehyds in Wasser. Auf die antibakterielle Wirkung des letztgenannten, sehr stechenden Gases

hatte, abgesehen von einer Notiz von Löw aus dem Jahre 1886[1] zuerst Buchner[2] im Jahre 1889 aufmerksam gemacht. Später haben Aronsohn[3] und Berlioz und Trillat[4] eingehende Versuche über die ausserordentlich starke Desinfectionskraft des Formaldehyds angestellt. Aronsohn giebt unter anderem an, dass der Typusbacillus (ebenso wie der Milzbrandbacillus und der Staphylococcus aureus) schon bei einer Formalinconcentration von 1 : 20000 seine Entwickelungsfähigkeit verliert, was nach meinen oben beschriebenen Versuchen entschieden etwas zu hoch gegriffen ist.

Milzbrandsporen gehen in einer Formalinlösung von 1 : 1000 nach einer Stunde zu Grunde.

Von besonderem Werthe ist das Formalin weil es leicht verdunstet und auch die Formalindämpfe eine energische antibakterielle Wirkung zeigen, so dass seine Verwendung zur Desinfection von Wohnräumen u. s. w. entschieden eine Zukunft hat, zumal es Möbel und dergleichen Gegenstände gar nicht angreift.

Lehmann[5] empfiehlt das Formalin zur Desinfection von Lederwaaren, Bürsten und Kleidern, und Gegner[6] zur Desinfection der Umgebung, besonders Cholerakranker. Nach seiner Angabe braucht man zur Desinfection von 100 ^{cbm} Raum 2 Liter Formalin.

Blum[7] hingegen giebt an, dass zur Abtödtung von Bakterien nur starke Formalinlösungen geeignet wären, während schwache die ersteren nur in ihrer Entwickelung hemmten.

Was nun die Herstellung der zu meinen Versuchen verwendeten Formalinbouillon (ebenso auch der Formalingelatine) betrifft, so ist, wie schon erwähnt, dabei zu beachten, dass man das Formalin erst nach dem Sterilisiren derselben zusetzen darf, weil anderenfalls beim Erhitzen der sehr flüchtige Formaldehyd entweicht. Man verfährt also in der Weise, dass man gewöhnliche Nährbouillon (ich machte dieselbe stets neutral) in abgemessenen Mengen (je 7 oder 10 ^{ccm}) auf Reagensgläser füllt und diese sterilisirt. Nun erst setzt man sehr sorgfältig mittels einer sterilen hunderttheiligen Pipette das Formalin zu. Es kommt hierbei darauf an, zu den einzelnen Gläsern möglichst gleiche Mengen Formalinlösung zuzusetzen, damit die Bouillon nicht auf diese Weise eine ungleichmässige Verdünnung erleide, und man muss sich desshalb zur Herstellung der verschiedenen Concentrationen der Bouillon verschieden starker Formalin-

---

[1] Maly, *Thierchemie.* 1886.
[2] *Münchener medicinische Wochenschrift.* 1889. Nr. 20.
[3] *Berliner klinische Wochenschrift.* 1892. S. 749.
[4] *Comptes rendus.* T. CIV. Nr. 22.
[5] *Münchener medicinische Wochenschrift.* 1893. Nr. 32.
[6] *Ebenda.* [7] *Ebenda.*

lösungen bedienen. Die zur Herstellung der Formalinbouillonconcentrationen von 1 : 1000 bis 1 : 20000 nöthigen Mengen von Formalinlösung zu 7 bezw. 10 ccm Nährbouillon habe ich nach der Gleichung $1 : \frac{a}{b} = x : c$ ausgerechnet und in folgender Tabelle der Bequemlichkeit halber zusammengestellt. Ich bin hierbei davon ausgegangen nicht mehr als 0·2 und nicht weniger als 0·1 ccm zuzusetzen. In der Gleichung bedeutet a die gewünschte Concentration der Formalinbouillon, b die Concentration der zuzusetzenden Formalinlösung, x die zuzusetzende Menge der letzteren und c die Menge der in jedem Glase vorhandenen Nährbouillon. — Darnach ist:

um eine Formalinbouillon zu erhalten von	zu 7 ccm Nährbouillon zuzusetzen	ccm einer Formalinlösung von	zu 10 ccm Nährbouillon zuzusetzen	ccm einer Formalinlösung von
1 : 1000	0·18	1 : 25	0·13	1 : 12·5
1 : 2000	0·18	1 : 50	0·13	1 : 25
1 : 3000	0·12	1 : 50	0·17	1 : 50
1 : 4000	0·18	1 : 100	0·13	1 : 50
1 : 5000	0·14	1 : 100	0·20	1 : 100
1 : 6000	0·12	1 : 100	0·17	1 : 100
1 ; 7000	0·10	1 : 100	0·14	1 : 100
1 : 8000	0·18	1 : 200	0·13	1 : 100
1 : 9000	0·15	1 : 200	0·11	1 : 100
1 : 10000	0·14	1 : 200	0·10	1 : 100
1 : 11000	0·13	1 : 200	0·18	1 : 200
1 : 12000	0·12	1 : 200	0·17	1 : 200
1 : 13000	0·11	1 : 200	0·15	1 : 200
1 : 14000	0·10	1 : 200	0·14	1 : 200
1 : 15000	0·19	1 : 400	0·13	1 : 200
1 : 16000	0·18	1 : 400	0·13	1 : 200
1 : 17000	0·16	1 : 400	0·12	1 : 200
1 : 18000	0·15	1 : 400	0·11	1 : 200
1 : 19000	0·15	1 : 400	0·10	1 : 200
1 : 20000	0·14	1 : 400	0·10	1 : 200

Will man nicht mit hunderttheiligen Pipetten arbeiten, so muss man die Formalinlösungen um's 10 fache verdünnen und das 10 fache Quantum davon zusetzen. Man hat dann aber den Nachtheil, dass die Nährbouillon erheblich verdünnt wird.

Die so hergestellte Formalinbouillon ist nur frisch zu verwenden, da der Formaldehyd mit der Zeit entweicht. Eine Verunreinigung beim Zusetzen des Formalins ist mir bei der Herstellung vieler Gläser nur wenige Male passirt; und dann stets durch Schimmelpilze, die man an ihrem Wachsthum in der Bouillon sofort erkennt, um die betreffenden Gläser ausschalten zu können.

Magdeburg, 20. December 1893.

[Istituto d'Igiene sperimentale della R. Università di Roma.]

Ueber das Tetanusgift.

Vergleichende Studien mit Berücksichtigung anderer Gifte und der Enzyme.

Von

Dr. **Claudio Fermi**, Assistent. und Dr. **Leone Pernossi**.

Einleitung.

Wenn, Dank den vortrefflichen Arbeiten von Kitasato, Tizzoni, Cattani, Vaillard, Vincent u. A., unsere Kenntnisse in Betreff der Eigenthümlichkeiten des Tetanusgiftes beträchtliche Fortschritte gemacht haben, so befinden wir uns dagegen über die chemische Natur desselben noch völlig im Dunkeln. Während Roux das genannte Gift als eine Diastase ansieht, und Brieger und Fränkel es als ein giftiges Eiweiss betrachten, welches durch Zersetzung des Substrates von den Mikroben hervorgebracht wird, hält es Gamaleia dagegen für ein Nucleo-Albumin.

Alles dies sind Hypothesen über Thatsachen von geringem Werth und stehen nur insofern unter einander im Einklang, als sie das Tetanusgift als eine Eiweisssubstanz betrachten. Wir halten es nicht für möglich, die erwähnten Ansichten gegenwärtig mit wirklichem Nutzen zu besprechen, weil unsere Kenntnisse von den Eigenthümlichkeiten des Tetanusgiftes noch zu unvollkommen sind. Wir wollen vielmehr, ohne die Ansicht, dass das Tetanusgift auch wohl eine Basis verbunden mit einer Eiweisssubstanz sein könnte, das Studium dieser Eigenthümlichkeiten fortsetzen, Thatsachen auf Thatsachen sammeln und hernach aus der Gesammtheit derselben, wenn möglich, einige positive Schlüsse zu ziehen suchen.

Obwohl uns dieser Weg rationeller scheint und uns mehr Hoffnung gewährt, zu einigen Ergebnissen zu gelangen, als vermittelst der directen chemischen Analyse, so werden wir nichtsdestoweniger auch diese nicht ganz unversucht lassen.

Ferner werden wir bei jeder Eigenthümlichkeit, deren Studium wir unternehmen, an die betreffende Litteratur erinnern und immer, soweit möglich, das Tetanusgift in Bezug auf jede Eigenthümlichkeit mit den sogenannten bakteriellen und animalischen Eiweissgiften, mit den animalischen und vegetabilischen Alkaloiden, mit den Enzymen und den sogenannten Alexinen zu vergleichen suchen.

Ueber diese Untersuchungen werden wir summarisch und auf's Kürzeste in folgender Reihenfolge Bericht abstatten:

Uebersicht der Arbeit:

1. Zubereitung des Tetanusgiftes und sein Giftigkeitsgrad.
2. Empfänglichkeit der verschiedenen Thiere für das Tetanusgift
3. Wirkung der Hitze auf das Tetanusgift in Gegenwart von Wasser, ausgetrocknet, sowie in Gegenwart von Chloroform, Amyl-Alkohol, Aether, Benzol und absolut. Alkohol.
4. Wirkung des Sonnenlichtes: in wässeriger Lösung, ausgetrocknet, in Gegenwart von Aether, Chloroform, Benzol, Amyl-Alkohol und absolutem Alkohol.
5. Wirkung der Elektricität.
6. Wirkung verschiedener chemischer Substanzen.
7. Wirkung verschiedener Gase.
8. Wirkung der Enzyme (Ptyalin, Pepsin, Trypsin und Emulsin).
9. Wirkung der Mikroben.
10. Wirkung des Darmes.
11. Das Tetanusgift durch die Nierenwege ausgeschieden. Wirkung des Urins.
12. Ob das Tetanusgift ein Enzym ist.
13. Verhalten gegenüber dem Porzellanfilter.
14. Versuch einer Isolirung des Tetanusgiftes auf chemischem Wege.
15. Versuch, die Entwickelung des Tetanusbacillus in ei-

weissfreien Substraten zu ermöglichen mit Erzeugung des betreffenden Giftes.

16. Ob das Tetanusgift dialysirt oder nicht.
17. Uebersicht der gewonnenen Resultate.
18. Tabelle zur Darstellung der Eigenthümlichkeiten des Tetanusgiftes im Vergleich mit denen anderer bakterieller, animalischer und vegetabilischer Gifte, sowie mit denen der Enzyme.

I. Zubereitung des Tetanusgiftes und der Giftigkeitsgrad desselben.

Das erste, was zu erledigen, um diese Untersuchungen zu unternehmen, war natürlich die Beschaffung des betreffenden Giftes.

Hierzu begannen wir eine Reihe besonderer Experimente, welche zum Zweck hatten, ein Mittel ausfindig zu machen, das uns in kurzer Zeit und auf möglichst leichtem Wege ein starkes Gift verschaffen konnte.

Zu diesem Behufe bereiteten wir grosse Quantitäten von Culturen in Agar, Bouillon und Gelatine zu. Ein Theil der Culturen, in jedem einzelnen Substrat, wurde in eine Wasserstoffatmosphäre eingebracht; ein zweiter in eine Atmosphäre von Leuchtgas; ein dritter in eine Atmosphäre von Stickstoff, der aus der Luft vermittelst Pyrogallussäure gewonnen war; und der vierte wurde zum Vergleich an der Luft gelassen. Hierauf wurden alle diese Culturen in den Brütofen bei 37° gestellt und in demselben 20 Tage belassen.

Nachdem diese Zeit verflossen war, wurden die genannten Culturen mit dem Chamberland'schen Filter[1] filtrirt, und darauf wurde ihre Giftigkeit in folgender Weise festgestellt:

Es wurden mit den 12 verschiedenen Filtraten die bezüglichen Lösungen von 1:100, 1:200, 1:300, 1:500 und 1:1000 zubereitet. Dann wurde der Grad ihrer Giftigkeit an Meerschweinchen geprüft, denen 1 ccm von jeder Lösung eingespritzt worden war.

Die Anfangs sich widersprechenden Resultate zwangen uns, die Experimente mehrmals mit neuen, auf verschiedene Weise präparirten Culturen zu wiederholen. Nach verschiedenen Versuchen gelangten wir endlich zu folgenden Schlüssen:

1. Die Culturen in Agar sind die giftigsten.
2. Die Culturen in Gelatine sind weniger giftig als diejenigen in Agar.

[1] Die Culturen in Agar werden zuerst sorgfältig mit Wasser zerrieben. Zu einem Volumen einer Cultur in Agar fügt man 4 Vol. destillirtes Wasser hinzu.

3. Diejenigen in Bouillon sind die am wenigsten giftigen von den dreien.

4. Die anaëroben Culturen in Gelatine und in Agar, welche vermittelst der Pyrogallussäure gewonnen werden, sind giftiger als diejenigen, welche man durch das Leuchtgas erhält. Diejenigen in Bouillon dagegen, welche in Kölbchen zubereitet sind, zeigen einen ziemlich mässigen Grad von Giftigkeit, auch wenn sie in Gegenwart des Leuchtgases aufbewahrt werden.

Vom Gesichtspunkt der Bequemlichkeit aus haben wir den in Gelatine mit Pyrogallussäure, sowie den in Bouillon mit Leuchtgas zubereiteten Culturen den Vorzug gegeben.

Wenn die Culturen in Agar vorzuziehen sind, weil sie sich auch an der Luft entwickeln und wegen ihres hohen Giftigkeitsgrades, so sind sie doch wegen der Schwierigkeiten, die uns bei der Zubereitung des Filtrates entgegentreten, den anderen nachzustellen.

Die Dosis von einem Filtrat von Culturen in Gelatine, welche ein Meerschweinchen von mittlerer Grösse sicher innerhalb 48 Stunden zu tödten im Stande ist, war 0·004.

II. Empfänglichkeit verschiedener Thiere für das Tetanusgift und Schicksal desselben im Organismus.

Wenn wir uns daran erinnern, dass die Vögel sich im Allgemeinen gegen Morphium unempfänglich zeigen, Tauben und Schnecken gegen Atropin, der Esel gegen die Datura Stramonium, die Schweine gegen das Solanin und gegen das Schlangengift, und dass das Stachelschwein sogar gegenüber der Cyansäure immun bleibt: so bestand von vornherein die Wahrscheinlichkeit, dass es auch Thiere gäbe, welche sich gegen die Wirkung des Tetanusgiftes widerstandsfähig zeigen würden.

In der That, während der Hund viel weniger empfänglich ist als das Meerschweinchen, fand man den Frosch und besonders das Huhn (Vaillard) vollkommen unempfänglich.

Da man an immunen Thieren nur den Zweck, das Schicksal des Tetanusgiftes im Organismus und die Absorption im Darm studiren konnte, so hielten wir es aus mehr als aus blosser Neugierde für gut, die Wirkung des Tetanusgiftes auf verschiedene andere Thiere zu prüfen.

Bereits hat einer von uns (Fermi) durch verschiedene Experimente, die er mit Dr. Felice Celli[1] zusammen anstellte, die vollkommene

[1] A. a. O.

Unempfänglichkeit des Huhnes gegen das Tetanusgift bestätigt, wie auch die Conservirung des Tetanin im Organismus dieses Thieres bis zum 6. und 7. Tag nach der Injection.

Wir experimentirten also an Fröschen, Kröten, Tritonen, Schlangen, Schildkröten und Sperlingen.

Die injicirten Dosen von Filtrat waren von 1 bis zu 10 ccm stark; die mehrmals wiederholten Experimente führten zu folgendem Resultat:

1. Das Huhn ist unempfänglich auch bei einer Dosis von 20 ccm des Filtrates.
2. Sperlinge sind empfänglich.
3. Bei Fröschen Wirkung noch zweifelhaft.[1]
4. Kröten unempfänglich.
5. Tritonen unempfänglich.
6. Schlangen unempfänglich.
7. Schildkröten unempfänglich.

Was geschieht nun mit dem Tetanusgift, welches widerstandsfähigen Thieren injicirt wird? Wird es sogleich zerstört, wie es geschieht durch die Thätigkeit des Darmes, oder bleibt es wirksam und unschädlich, wie es geschieht durch Morphium, Atropin, mit Solanin, Datura Stramonium, Cyansäure in den Thieren, welche dagegen immun sind? Diese letzte Hypothese ist die wahrscheinlichste, sie wurde schon durch Experimente am Huhn bestätigt.

Bei den anderen, gegen Tetanusgift refractären Thieren werden wir über die Resultate der angestellten Untersuchungen später berichten.

III. Wirkung der Wärme auf das Tetanusgift.

Die Wirkung der Wärme auf das Tetanusgift wurde studirt von Kitasato,[2] von Tizzoni und Cattani.[3]

[1] Nach Curmont und Doyon, *Riforma medica*, Jahrg. IX, Bd. III, S. 22, wären die Frösche gegen Tetanus unempfänglich im Winter und nicht im Sommer. Die Frösche, in einen Brütofen gebracht, würden für das Tetanusgift empfänglich sein bei 30° C. und nicht bei 20° C. Ganz entgegen dem, was eintritt nach dem Gifte gewisser Schlangen (Vipera ammodytes). Feoktiskow, *Mém. de l'Acad. de St. Petersbourg*. 1888. Bd. XXXVI. Nr. 4.

[2] S. Kitasato, Experimentelle Forschungen über das Tetanusgift. *Diese Zeitschrift*. Bd. X. S. 883.

[3] Tizzoni e Cattani, Ueber das Tetanusgift. *Centralblatt für Bakteriologie* Bd. VIII. S. 69—70.

Diese Forscher fanden, dass das Tetanusgift zerstört wird in einer wässerigen Lösung in 30 bis 60 Minuten bei einer Wärmewirkung von 50° C. und innerhalb 20 bis 30 Minuten bei 60° C.

Die von uns hierüber angestellten Untersuchungen waren die folgenden:

1. Wirkung der Temperatur auf das Tetanusgift in wässeriger Lösung, in Bouillon und in Agar.

2. Wirkung der Temperatur auf das Tetanusgift unter Ausschluss der dissocirenden Wirkung des Wassers vermittelst Austrocknung.

3. Wirkung der Temperatur auf das ausgetrocknete Tetanusgift in indifferenten Flüssigkeiten, wie Chloroform, Aether, Amyl-Alkohol und Benzol.

A. Wirkung der Temperatur auf das Tetanusgift in wässeriger Lösung, in Bouillon, in Gelatine und in Agar.

Hierzu präparirten wir Proben enthaltend 5 ccm:

1. einer wässerigen Lösung $^1/_{100}$ von Tetanusfiltrat;
2. von Filtrat einer Cultur in Bouillon;
3. von Filtrat einer Cultur in Gelatine;
4. von Filtrat einer Cultur in Agar (1 Volumen einer Cultur in Agar und 4 Theile Wasser).

Von jeder dieser verschiedenen Lösungen des Tetanusgiftes bereiteten wir 10 Proben und setzten sie Temperaturen aus von 55°, 58°, 60°, 62° und 65° C. für eine halbe und für eine ganze Stunde in einem Wasserbad.

Hierauf prüften wir die Giftigkeit des Tetanusgiftes an Meerschweinchen und an Mäusen.

Die Resultate dieser Experimente bestätigen fast vollkommen die, welche Kitasato und Tizzoni bei den ihrigen erhielten.

Uebrigens ist das Tetanusfiltrat von Culturen in Gelatine und in Agar etwas resistenter als jenes in wässeriger Lösung und in Bouillon. Dieselbe Thatsache wurde in Uebereinstimmung mit Biernacki[1] mehrmals von einem der Unserigen, der die Wirkung der Wärme auf die Enzyme studirte, beobachtet. Je mehr die Enzyme im reinen Zustande sind, desto geringer ist ihre Resistenz gegen die verschiedenen Agentien.

---

[1] Das Verhalten der Verdauungsenzyme bei Temperaturerhöhung. *Zeitschrift für Biologie.* Bd. XXVIII. S. 5—49.

B. Wirkung der Temperatur auf das Tetanusgift im Zustande vollkommener Trockenheit.

Hierbei vertheilten wir in Petri-Schaalen 10 ccm Tetanusfiltrat und legten die Schaalen in einen Trockenapparat mit Schwefelsäure.

Bei völliger Trockenheit nahmen wir die Schaalen aus dem Trockenapparat, setzten sie in dem Brütofen während einer halben und einer ganzen Stunde der Temperatur von 120 und 150° aus und prüften dann die Giftigkeit des Giftes an Meerschweinchen.

Das Resultat war das folgende:

Das Tetanusgift widerstand der Temperatur von 120° während einer Stunde und wurde zerstört bei 150° nach einer halben Stunde.

C. Wirkung der Temperatur auf das Tetanusgift im Zustand der Trockenheit, in Aether, Chloroform, Amyl-Alkohol und in Benzol.

Mit diesem Experiment wollten wir nicht nur die Wirkung der Wärme auf das trockene und in indifferenten Flüssigkeiten sich befindende Tetanin studiren, sondern auch jene dieser Substanzen bei hoher Temperatur.

Um einerseits die Verdampfung dieser Flüssigkeiten zu vermeiden und andererseits den Hinzutritt von Wasserdampf, bedienten wir uns geschlossener Tuben.

Wir nahmen also Tuben von 25 ccm Länge und 4 mm Weite, schlossen sie an der Flamme an einem Ende und vertheilten dann in jede von ihnen 0·1 grm getrocknetes und pulverisirtes Tetanusgift.

Die Theilchen, welche an den Innenwänden des Tubus zurückblieben, wurden durch Erhitzung zerstört.

Hierauf wurde in die Glasröhrchen 1.5 grm der oben genannten Flüssigkeiten vertheilt; dann wurden dieselben an der Flamme zugeschmolzen und während einer Stunde einer Temperatur von 80° C. im Wasserbade ausgesetzt und bei 100° C. in dem Koch'schen Apparat.

Schliesslich nahmen wir die Tuben heraus, schnitten den unteren Theil, welcher den Brei des Tetanusgiftes enthielt, ab und prüften dessen Giftigkeit an Mäusen.

Das Resultat war das folgende:

Substanzen	80° C. während 1 Std.	100° C. während 1 Std.
Aether	zerstört	zerstört
Chloroform	„	„
Amyl-Alkohol	wirksam	„
Benzol	„	„
Wasser	zerstört	„

Daraus folgt: Das getrocknete Tetanusgift in Amyl-Alkohol und in Benzol widersteht der Wirkung einer Temperatur von 80° C. während der Dauer einer Stunde, wird dagegen zerstört in Aether und in Chloroform.

Bei 100° C. sodann verliert das Tetanusgift in jeder der oben genannten Substanzen seine Wirksamkeit völlig.

Aether, Chloroform und Amyl-Alkohol, Benzol (diese beiden letzten im geringeren Maasse) vermindern daher die Resistenz des getrockneten Tetanin gegen die Wirkung der Wärme.

Die zerstörende Wirkung dieser Substanzen auf das Tetanusgift, welche bei gewöhnlicher Temperatur beinahe Null ist, nimmt um vieles zu, wenn die Temperatur auf 80° C. und auf 100° C. steigt.

Vergleiche. Die bakteriellen Gifte in wässeriger Lösung werden fast alle zerstört bei 50 bis 65°.

Uebrigens sind nicht alle dieser Gifte von derselben chemischen Natur und von derselben Veränderlichkeit; das Tuberculin z. B. würde dem Aufkochen widerstehen.

Nach Warden[1] wird das Cobragift[2] niedergeschlagen bei 79 bis 85° C. und zerstört bei einer Temperatur von 93° C. Nach Worvis Wolfenden und Anderen, würde es ohne Veränderung auch nicht über einige Minuten verlängertes Aufkochen ertragen. Das Gift des Crotalus adamanteus würde stattdessen zerstört werden (Weir Mitchell und Reichert[3]), während jenes des Crotalus mocassin auch der Aufkochung widerstehen würde.(!)

Im Zustande völliger Trockenheit ertragen diese Gifte, zu Folge den oben genannten Autoren, auch die Temperatur von 115° C.

Das Gift des Mytilus edulis bewahrt in erwärmter Lösung durch 7 Minuten bei 110° seine Giftigkeit, und die Gifte gewisser Fische Japans ertragen ohne Veränderung länger dauerndes Aufkochen (Takahashi).

Das Gift des gemeinen Aals verliert seine Giftigkeit schon bei der Temperatur von 70° C. (U. Mosso).[5]

---

[1] J. H. Warden, *Jahresbericht der Thierchemie.* Bd. XVII. S. 326.

[2] The venom of the indian Cobra (naja tripudians) *Journ. of Physiol.* T. VII. p. 327.

[3] S. Weir Mitchell Edward I, Reichert, Untersuchung über die Gifte der Giftschlange. *Jahresbericht der Thierchemie.* Bd. XVII. S. 332.

[4] Jalkowski, Virchow's *Archiv.* Bd. CII. S. 578.

[5] U. Mosso, Ueber die Natur des Giftes, welche sich im Blute des Aals findet. *Rend. della R. Accad. dei Lincei.* 1889. T. V. 1. Semester.

Das Serum des Blutes verliert seine microbicide und globulicide Wirkung bei 55 bis 60° C. In vollkommen trockenem Zustande würden die Alexine, ohne sich zu verändern, auch eine Temperatur von 70° C., verlängert bis auf eine halbe Stunde, ertragen (Buchner).

Die proteolytischen, diastatischen, invertirenden und coagulirenden Enzyme verhalten sich im Allgemeinen gegen die Wirkung der Wärme wie die bakteriellen Gifte.

In wässeriger Lösung werden sie zerstört bei 55 bis 60° C. und im Zustande völliger Trockenheit können sie, ohne sich zu verändern, die Temperatur von 120 bis 140° C. ertragen.

Alkaloide. Einige Alkaloide (Strychnin, Cocain, Codein, Morphium) ertragen ohne Veränderung auch Temperaturen von weit über 100°; andere hingegen verändern sich völlig schon bei 58 bis 60° C.

Es ist interessant, an dieser Stelle daran zu erinnern, wie durch die Wirkung der Wärme auf die Alkaloide oft isomerische Umbildungen entstehen, wie z. B. jene des Hyoscyamin in Atropin und die andere des Pilocarpin in Jaborin u. s. w. Was nun mit dem der Wärmewirkung ausgesetzten Tetanusgift geschieht, lässt sich noch nicht übersehen. Das Gift gewisser Schlangen würde nach Feoktistow[1] bei Erhitzung weder Lähmungen hervorbringen, noch Hämorrhagieen, doch würde es noch seine deprimirende Wirkung auf den Blutdruck bewahren.

Aehnliche Thatsachen beobachtet man übrigens bei anderen animalischen und vegetabilischen Giften, wie auch bei jenen gewisser Mikroorganismen.

IV. Wirkung des Sonnenlichtes auf das Tetanusgift.

Die Wirkung des Lichtes auf das Tetanusgift wurde studirt von Kitasato.[2] Derselbe experimentirte nur mit Tetanusgift in wässeriger Lösung; die Resultate zu denen er gelangte, sind die folgenden:

1. Das Tetanusgift gewöhnlichem Lichte ausgesetzt bewahrt seine Giftigkeit 9 bis 10 Wochen;

2. wird es im Dunkeln gehalten, so bewahrt es seine Giftigkeit über 300 Tage;

3. Das Tetanusgift directem Sonnenlichte ausgesetzt (Temperatur 35 bis 43 Grad) wird in 15 bis 18 Stunden zerstört.

[1] Feoktistow, Ueber die Wirkung des Schlangengiftes auf den thierischen Organismus. *Mém. de l'Acad. de St. Petersbourg.* 1888. T. XXXVI. No. 4.

[2] Kitasato. *Diese Zeitschrift.* Bd. X. S. 283.

Unsere Untersuchungen über diesen Gegenstand hatten folgende Ziele:

1. Zu studiren die Wirkung des Sonnenlichtes auf das Tetanusgift unter Ausschluss der dissociirenden Wirkung des Wassers, und zwar, indem wir das Tetanusgift im Zustande völliger Trockenheit der Sonne aussetzten;

2. oder auch, indem wir das Wasser durch indifferente Flüssigkeiten ersetzen, wie z. B. Chloroform, Aether, Amyl-Alkohol, Benzol u. s. w. Man studirte die Wirkung des Sonnenlichtes mit und ohne Hinzutritt von Wärmewirkung.

A. Wirkung des Sonnenlichtes auf das Tetanusgift in wässeriger Lösung.

Es wurden hierzu 10 ccm Tetanusgift (wässerige Lösung) in drei Proben vertheilt; eine von diesen setzte man direct dem Sonnenlichte aus, eine zweite hielt man bei der Temperatur von 37° C. Die höchste Temperatur am dunkeln Thermometer des Actinometer-Thermometers war 54 bis 56° C.

Nach Verlauf von 5 Stunden, prüfte man die Giftigkeit des Giftes in den drei Proben an Meerschweinchen.

Die Resultate dieser Experimente, welche dreimal wiederholt wurden, waren die folgenden:

1. Das Tetanusgift wurde von der directen Sonnenlichtwirkung zerstört nach 8 Stunden; (44° bis 46° C. u. 54° bis 56° C.)

2. von der Wirkung des Sonnenlichtes nach 15 Stunden bei 37° C.;

3. von der Wirkung der Sonnenwärme (Temperatur 38 bis 41° C.) wurde es keineswegs zerstört.

B. Wirkung des Sonnenlichtes auf das Tetanusgift im Zustand völliger Trockenheit.

Es wurden 10 ccm Tetanusfiltrat in 3 Petri-Schaalen vertheilt.

Man legte sie zum Trocknen über Schwefelsäure und setzte sie dann der Wirkung des Sonnenlichtes auf die dreifache oben angegebene Art aus, d. h.:

der Wirkung des gewöhnlichen Sonnenlichtes;

der Wirkung der Sonnenwärme unter Ausschluss der Wirkung des Sonnenlichtes;

der blossen Wärme (40 bis 41° C.).

Das Resultat war folgendes:

Das Tetanusgift wird von der Sonnenwirkung nicht einmal nach 100 Stunden zerstört.

Bei Wiederholung derselben Probe auf mit Tetanusfiltrat imprägnirtem Papier, welches völlig trocken war, erlangte man dasselbe Resultat.

C. Wirkung der Sonnenstrahlen auf das Tetanusgift, getrocknet, in Gegenwart von Chloroform, Aether, Amyl-Alkohol, Benzol.

Man nahm Glasröhren von 25 cm Länge und 4 mm Weite; in jede derselben wurde 0·1 grm Tetaninpulver, getrocknet über Schwefelsäure, vertheilt; man erhitzte den oberen Theil des Tubus, um die Theilchen der Substanz, welche an den inneren Wänden desselben zurückgeblieben sein konnten, zu zerstören, und goss alsdann in die Tuben $1^1/_2$ ccm der oben genannten Flüssigkeiten.

Einige Proben mit Wasser zum Zweck der Controle wurden auch nicht vergessen; darauf schloss man sogleich die Tuben an der Flamme, wie es vordem bei dem Studium der Wärmewirkung auf das Tetanusgift geschah.

Nachdem dies geschehen, setzte man die Tuben der Wirkung der Sonne aus in der bereits oben beschriebenen Weise.

Nach 100 Stunden Sonnenwirkung prüfte man die Giftigkeit des Tetanins und erhielt die folgenden Resultate:

Tetanusgift in	Directe Sonnenwirkung	Einfaches Sonnenlicht (37° C.)	Wirkung der blossen Sonnenwärme (38–40°)
Chloroform	nicht zerstört	nicht zerstört	nicht zerstört
Aether	„ „	„ „	„ „
Amyl-Alkohol . . .	„ „	„ „	„ „
Benzol	„ „	„ „	„ „
Wasser	zerstört	zerstört	noch nicht

Hieraus geht also hervor, dass das getrocknete Tetanusgift in Chloroform, Aether, Amyl-Alkohol und in Benzol der directen Sonnenwirkung auch nach 100 Stunden widersteht.

Vergleiche: Bakterielle Gifte. Ueber die Wirkung des Lichtes auf die mikrobischen Gifte weiss man fast nichts.

Das Gift der Schlangen ist sehr empfindlich gegen Lichtwirkung.

Alkaloide. Die der sauerstoffhaltigen und festen Alkaloide der Dicotiledonen (Strychnin, Chinin u. s. w.), ändern sich nicht an der Luft; die flüssigen (Spartein, Coniin, Nicotin) werden braun und harzig, und die Alkaloide der Acotyledonen sind die veränderlichsten.

Enzyme. Trypsin, Pepsin und die proteolytischen Enzyme sind viel resistenter als das Tetanusgift.[1]

---

[1] C. Fermi, I fermenti peptici e diastici dei microbi. *Giornale della R. Accad. di med.* 1890. No. 1—2. — Weitere Untersuchungen über die tryptischen Enzyme der Mikroorganismen. 1892. Bd. XIV.

In wässeriger Lösung nach 100 Stunden directer Sonnenwirkung sind sie noch nicht völlig zerstört; ausserhalb der dissociirenden Wirkung des Wassers sind sie sehr resistent.

Im Zustand vollkommener Trockenheit behalten Pepsin und Trypsin ihre Wirksamkeit auch nach 3 Monaten Sonnenwirkung (höchste Temperatur am Actinometer-Thermometer):

schwarzes Thermometer 54 bis 56° C.;
einfaches „ 44 „ 46° C.

In Chloroform, in Aether, in Amyl-Alkohol und in Benzol ertragen sie die directe Sonnenwirkung auch durch mehrere Wochen.[1]

V. Wirkung der Elektricität auf das Tetanusgift.

Ueber die Wirkung der Elektricität auf das Tetanusgift, wie auch auf Eiweisssubstanzen, auf Enzyme wissen wir absolut nichts.

Ueber die Salze der Alkaloide weiss man nur, dass sie zersetzt werden, und dass die Basis zum negativen Pole geht und das Uebrige zum positiven.

Um irgend etwas von Werth aus den angestellten Untersuchungen zu gewinnen, war es unerlässlich, die Wirkung der Elektricität nicht nur auf das in Frage kommende Gift zu studiren, sondern auch, wenn nicht auf die Eiweissstoffe, so doch wenigstens auf die Enzyme.

Zu diesem Zweck stellten wir einige vergleichende Untersuchungen an, indem wir dem elektrischen Strome gleichzeitig das Tetanusgift, das Pepsin und das Trypsin aussetzten.

Untersuchung. Wir vertheilten in einzelne Proben 10 ccm Tetanusfiltrat verdünnt 1:5, 10 ccm Pepsin und 10 ccm Trypsin im Verhältniss 1:200.

Diese Proben liessen wir 2 Stunden hindurch von einem Strom einer Bunsen'schen Säule von vier Elementen mit Platin-Elektroden durchströmen.

Alsdann prüften wir die Giftigkeit des Giftes an Meerschweinchen, die Wirksamkeit des Pepsin auf Fibrin und jene des Trypsin auf Gelatine.

Das Ergebniss war, dass die Meerscheinchen weiter lebten und dass das Fibrin, wie auch die Gelatine nicht aufgelöst wurden.

Kurz: die drei Körper wurden völlig unwirksam gemacht. Diese Proben wurden noch zweimal wiederholt und ergaben stets dasselbe Resultat.

[1] C. C. Fermi, e L. Pernossi, a. a. O.

Daraus folgt: dass das Tetanusgift, wie auch das Pepsin und das Trypsin zerstört werden von einem elektrischen Strome von circa 0·5 Ampère, der ungefähr zwei Stunden andauert.

VI. Wirkung verschiedener chemischer Substanzen auf das Tetanusgift.

Das Studium der Wirkung der verschiedenen chemischen Substanzen auf das Tetanusgift ist nicht nur wichtig, um zur Kenntniss der Eigenschaften und vielleicht auch der Natur dieses geheimnissvollen Giftes zu gelangen, sondern es kann zu irgend welchen Ergebnissen von therapeutischer Wichtigkeit führen.

Die Wirkung dieser Substanzen auf das Tetanusgift ist schon bekannt aus den Untersuchungen von Kitasato.[1]

Wir setzten dieses Studium fort, indem wir mit Vorliebe jene Substanzen wählten, deren noch unbekannte Wirkung nebenbei hätte dienlich sein können, bei dem Versuche das Tetanusgift zu isoliren nach den Methoden, welche zur Isolirung der Alkaloide dienen.

Da nun Kitasato fand, dass das Kresol eine zerstörende Wirkung auf das Tetanusgift ausübt, so hielten wir es für angebracht, auf dieselbe Weise auch die Wirkung des Kreolins, Lysols, Aseptols und ähnlicher Körper zu prüfen. Wir wiederholten überdies die Prüfung einiger dieser Substanzen, welche nach den Untersuchungen Kitasato's keine zerstörende Wirkung auf das Tetanusgift (Aether, Chloroform, Propionsäure u. s. w.) ausübten, und prüften abermals die Wirkung einiger von dem genannten Experimentator schon geprüften Säuren, weil wir sehen wollten, ob es bei der Neutralisirung der Säure möglich wäre, die Wirksamkeit des Giftes wieder herzustellen.

Untersuchungsmethode. Das Tetanusgift, mit dem wir experimentirten, wurde von Culturen in Bouillon genommen. Die kleinste Dosis des Filtrats, hinreichend ein Meerschweinchen zu tödten, schwankte zwischen 0·01 bis 0·05 ccm und weniger. Die Untersuchungen wurden auf folgende Art geführt:

Man vertheilte 1 ccm des obengenannten Filtrats in Proben und fügte dann zu jeder 5 ccm der verschiedenen in Frage kommenden chemischen Substanzen hinzu.

Nach 24 bis 48 Stunden prüfte man an Thieren (Meerschweinchen und Mäusen) die Wirkung des Giftes der einzelnen Proben.

[1] Kitasato. *Diese Zeitschrift.* Bd. X.

Für jene Proben, welche Substanzen enthielten, die schon an und für sich Thiere tödten konnten, verdünnte man die Mischung oder entfernte auf chemischem Wege die Substanz selber. Die Quecksilber- und Bleisalze mit H_2S; die Oxalsäure und Phosphorsäure mit kohlensaurem Kalk u. s. w.

Wir werden nun die Resultate unserer Untersuchungen auf einer einzigen Tabelle (S. 399) zusammenstellen und daneben diejenigen von Kitasato wiedergeben:

Indifferent zeigten sich die folgenden Substanzen: Bleiacetat, Kupferacetat, Calomel, Jodoform, Cyansilber, Aethyl-Jodid-Butyrat-Propionat und Formiat.

Vergleiche: Bakterielle Gifte. Eine Studie über das Verhalten der verschiedenen mikrobischen Gifte gegen die obenerwähnten chemischen Substanzen fehlt gänzlich.

Animalische Gifte. Die Giftigkeit des Mitylotoxin, extrahirt aus giftigen Muscheln, wird zerstört durch die Gegenwart von kleineren Quantitäten von doppeltkohlsaurem Natron bei Hitze (Salkowski).[1] Das Gift der Crotalen (Weir Mitchell und E. Reichert)[2] widersteht der Wirkung des Jod-Kali, Kalium-Bichromats, Eisensulfats, des Chlorwasserstoffs und der Essigsäure; es wird hingegen zerstört von der Wirkung des hypermangansauren Kali, des Silber-Nitrats, des Sublimats, der Salpetersäure, des Jods und des Broms und wird geschwächt von den Alkalien.

Das Gift der Naja tripudians würde nach Worris Wolfenden[3] unwirksam gemacht werden in Folge der Wirkung von Bleiacetat, nach Theodor Aron[4] durch hypermangansaures Kali (5 Procent) und durch Calcium-Chlorid (2 Procent).

Das Ichthyotoxicum Mosso's[5] ist gegen die Wirkung der Säuren empfindlich (Chlorwasserstoff und Essigsäure).

Resistent aber gegen die Wirkung gewisser chemischer Agentien, sowie gegen Wärme sind die Gifte gewisser giftigen Fische (Takahashi).

---

[1] E. Salkowski, Zur Kenntniss des Giftes der Miessmuschel (Mytilus edulis). Virchow's *Archiv.* Bd. CII. S. 578.

[2] S. Weir Mitchel e Edward I, Reichert, Untersuchung über die Gifte der Giftschlange. *Jahresbericht der Thierchemie.* Bd. XVII. S. 332.

[3] R. Worris Wolfenden, The venous of the indian Cobra. *Journ of physiol.* T. VII. p. 327.

[4] Experimentelle Studien über Schlangengift. *Centralblatt für klin. Medicin.* 1882. Nr. 31. S. 481.

[5] A. Mosso, Un veleno che si trova nel sangue dei murenidi. *Acc. dei Lincei.* Vol. IV. p. 665.

1 ccm Tetanus-Filtrat — 5 ccm der chemischen Substanz.			
Substanzen	Procente der Lösung	Zeit der Wirkung	Wirkung auf d. Tetanusgift
1. Hypermangansaur. Kali	10 Procent	48 Stund.	zerstört
2. Tartarus stibiatus . .	10 „	—	nicht zerstört
3. Molybdänsäure . . .	gesättigt	24 Stund.	„ „
4. Bleiacetat	„	4 Tage	„ „
5. Phosphor-Wolframsäure	„	24 Stund.	zerstört
6. Kalkwasser	„	24 „	„
7. Magnesium-Oxyd . . .	pulverisirt	48 „	nicht zerstört
8. Chloroform	—	4 Tage	„ „
9. Aether	—	4 „	zerstört
10. Aseptol	concentrirt	—	„
11. Chresylol	—	24 Stund.	„
12. Lysol	—	24 „	„
13. Salzsäure (neutr.[1]) . .	0·5 Proc.	24 „	„
14. Essigsäure (nicht neutr.)	0·5 „	24 „	nicht zerstört
15. Buttersäure (neutr.) . .	0·5 „	24 „	zerstört
16. Phosphorsäure (neutr.) .	0·5 „	24 „	„
17. Oxalsäure	0·8 „	24 „	„
18. Propionsäure (neutr.) .	0·8 „	24 „	„
19. Weinsäure (neutr.) . .	0·2 „	24 „	„

Nach Kitasato wäre das Tetanusgift zerstört worden von den folgenden Substanzen:			
Substanzen nach 24 Stunden	Procente der Lösung	Substanzen nach einer Stunde	Proc. der Lösung
1. Salzsäure . . .	0·36	1. Goldchlorid . .	0·5
2. Salpetersäure .	0·63	2. Aethyl-Alkohol .	60·0
3. Schwefelsäure .	0·49	3. Methyl-Alkohol.	50·0
4. Phosphorsäure .	1·03	4. Amyl-Alkohol .	77·0
5. Oxalsäure . .	1·34	5. Carbolsäure . .	1·5
6. Essigsäure . .	7·5	6. Natronlauge . .	0·3
7. Weinsäure . .	2·25	7. Kalilauge . . .	0·4
8. Citronensäure .	2·25	8. Jod-Trichlorid .	0·5
9. Ameisensäure .	2·8	9. Kresol	1·0
10. Buttersäure . .	5·0		
11. Milchsäure . .	3·6		
12. Isobuttersäure .	5·0		
13. Tannin . . .	1·5		
14. Paraphenolsulfos.	2·5		
15. Kalk	0·08		
16. Ammoniak . .	6·96		
17. Natriumcarbonat	3·2		
18. Baryumhydrat .	1·0		
19. Platinchlorid .	0·4		

[1] Vor der Injicirung an Thieren neutralisirte man in einigen Fällen die Säure.

Das Gift gewisser giftiger Fische widersteht der Wirkung des Blei- und Kupferacetats, wie auch jener der Säuren. Das genannte Gift bewahrt seine Wirksamkeit in Alkohol über 6 Monate (Knoch).

Vegetabilische Alkaloide. Wenn die meisten der vegetabilischen Alkaloide der Wirkung der Alkalien (flüssige und flüchtige) und der auch bei Wärme concentrirten Mineralsäuren widerstehen, und wenn sie sich mit Metallsalzen (Platin-, Gold-, Quecksilber-Chlorür u. s. w.) verbinden, ohne ihre Giftigkeit zu verlieren, so giebt es andere, welche von verdünntem Kali und von sehr schwachen Säuren auch bei Kälte zerstört werden, wie z. B. das Aconitin.

Enzyme. Von den verschiedenen chemischen Substanzen, mit denen beim Tetanusgift experimentirt wurde, übten nur Chromsäure, Pikrinsäure, Kaliumchromat, übermangansaures Kali und Barythydrat, eine wirkliche zerstörende Wirkung auf das Pepsin aus.

Viel sensibler als das Pepsin ist in dieser Beziehung das Trypsin.

Das Trypsin zerstörten: Kresilol, Kreolin, Aseptol, Lysol, Salicylsäure, Chromsäure, Carbolsäure (10 Procent) Zinkchlorür, Phosphorsäure, Chlorwasserstoff, Alluminiumsulfat, Kupfersulfat, Jod, hypermangansaures Kali, Bariumchlorid, Eisenchlorid und Gallussäure.[1]

Noch sensibler als Pepsin und Trypsin sind die diastatischen Fermente; am aller sensibelsten sodann die invertirenden Fermente und die Alexine.

VII. Wirkung verschiedener Gase auf das Tetanusgift.

Ueber die Wirkung des Gases auf das Gift des Tetanusbacillus weiss man gar nichts.

Indess aus dem Verhalten des genannten Giftes gegen Oxygen, Kohlensäure und besonders gegen Schwefelwasserstoff kann man einigermassen werthvolle Schlüsse ziehen.

A. Wirkung des Schwefelwasserstoffes.

Der Schwefelwasserstoff bildet Verbindungen mit verschiedenen Alkaloiden, wie z. B. mit Brucin, Atropin, Veratrin, Aconitin, Coniin und mit den Alkaloiden der Chinarinde und des Opiums. Auf die Albuminoide überhaupt scheint Schwefelwasserstoff keine besondere Wirkung auszuüben; die Enzyme dagegen, wie das Trypsin, die meisten der proteolytischen Enzyme der Bakterien werden sehr geschwächt und einige sogar völlig zerstört.[2]

[1] C. Fermi e Pernossi, a. a. O.

[2] C. Fermi, Weitere Untersuchungen über die tryptischen Enzyme der Mikroorganismen. *Archiv für Hygiene.* Bd. XIV.

Die Kenntniss der Wirkung des Schwefelwasserstoffes auf das Tetanusgift interessirt uns, abgesehen davon, dass sie uns bei der Frage, ob das Tetanin ein Albumin, eine Base oder etwas anderes sei, interessirt, überdies besonders, weil das genannte Gas sich sehr oft bei den Versuchen, das Tetanusgift zu isoliren, verwenden lassen wird. Wenn der Schwefelwasserstoff in der That dem Tetanin unschädlich wäre, so würden wir uns desselben bedienen können, um die Giftlösungen von Blei, Quecksilber u. s. w. zu befreien, nachdem wir sie mit den Salzen dieser Metalle behandelt (Bleiacetat, Sublimat u. s. w.)

Untersuchungsmethode. Man vertheilte in fünf Proben 10 ccm einer 1:100 verdünnten Tetanusgiftlösung und liess durch dieselben eine bis zu fünf Stunden lang einen Strom von Schwefelwasserstoff hindurchgehen.

Hierauf entfernte man aus denselben den Schwefelwasserstoff und prüfte die Wirkung der Gifte an Meerschweinchen.

Die fünf der Injection unterzogenen Meerschweinchen starben alle am Tetanus und zwar ungefähr in demselben Zeitraum.

Man wiederholte dieses Experiment, indem man das Tetanusgift in noch mehr verdünnter Lösung (1:200) dem Schwefelwasserstoff zehn Stunden hindurch aussetzte. Das Resultat war mit dem vorhergehenden identisch.

Wir ziehen daraus den Schluss: dass der Schwefelwasserstoff keine besonders schädliche Wirkung auf das Tetanusgift ausübt.

B. Wirkung des Sauerstoffes.

Die Thatsache, dass der Sauerstoff eine zerstörende Wirkung auf den Tetanusbacillus ausübt, bewog uns zu prüfen, ob das obengenannte Gas dieselbe Wirkung auf das Tetanin ausübe. Wir wollten diese Untersuchung nicht unterlassen, obwohl man weiss, dass das Tetanusgift an der Luft, der Lichtwirkung entzogen, seine Giftigkeit über ein Jahr hinaus bewahrt.

Wir bereiteten also Proben, jede von 10 ccm Tetanusfiltrat, verdünnt 1:100 und 1:200, leiteten durch dieselben einen Sauerstoffstrom während einer halben, einer ganzen und während zwei Stunden und prüften dann die Giftigkeit der so behandelten Proben an Meerschweinchen. Die Thiere starben alle am Tetanus; daraus schliessen wir, dass das Tetanusgift nicht vom Sauerstoff zerstört wird.

Der Sauerstoff hat übrigens keine besondere Wirkung auf die Alkaloide, ebenso wenig zerstört er die Fermente. Pepsin, Trypsin, einem Oxygen-

strome mehrere Stunden unterworfen, bewahren ihre Wirksamkeit unverändert.[1]

Das Invertin scheint etwas geschädigt zu werden.

C. Wirkung des Wasserstoff-Hyperoxyds.

Die grössere oxydirende Kraft, welche das Wasserstoff-Hyperoxyd besitzt, bewog uns auch, die Wirkung desselben auf das Tetanusgift zu prüfen. Man präparirte fünf Proben, jede von 1 ccm Tetanusfiltrat, verdünnt 1:100, und 5 ccm Wasserstoff-Hyperoxyd.

Nach 1, 2, 3, 4 und 5 Tagen wurde die Giftigkeit des so behandelten Tetanins geprüft und dieses, obwohl etwas geschwächt, bewies sich zweifellos noch fähig durch Tetanus in 48 bis 72 Stunden zu tödten. Das Wasserstoff-Hyperoxyd übt also keine entschieden zerstörende Wirkung auf das Tetanusgift aus.

D. Wirkung der Kohlensäure, des Kohlenoxyds und des Wasserstoffes.

Obwohl schon die Thatsache, dass diese Gase keinen besonderen Einfluss auf den Tetanusbacillus ausüben, uns der Prüfung ihrer Wirkung auf Tetanin überheben könnte, bewog uns dennoch die andere Thatsache, dass Kohlensäure, zusammen mit einigen Basen (Amin, Chinin u. s. w.), dass ferner das Cinchonin, Papaverin, Berterin, Sparteïn, Nicotin u. s. w., sich mit nascirendem Wasserstoff verbinden, und dass das Invertin seine Wirksamkeit durch die Wirkung des Kohlenoxyds verliert, dazu, auch die Wirkung der genannten Gase zu prüfen.

Die Untersuchungen, welche in der Art der vorhergehenden geführt wurden, ergaben auch die Resultate der vorhergehenden.

Die obengenannten Gase (CO_2, CO, H) üben keine nachweisbare Wirkung auf das Tetanusgift aus.

VIII. Wirkung der Enzyme auf das Tetanusgift.

Andere Thatsachen von grosser Wichtigkeit für die Entscheidung der Frage, ob das Tetanusgift ein Albumin sei oder nicht, können hervorgehen aus den Untersuchungen über die Wirkung der Enzyme auf dasselbe. Wenn aus diesen Experimenten thatsächlich hervorginge, dass das Tetanin

---

[1] C. Fermi e Pernossi, Ricerche sulle proprietà della tripsina, della pepsina degli altri enzimi. *Annali dell' Istituto d'igiene della Regia Università di Roma.* 1893.

[2] C. Fermi u. C. Pernossi, a. a. O.

zerstört wird von der Wirkung des Pepsins und des Trypsins, Fermenten, welche nur auf Eiweisssubstanzen wirken, so könnten wir daraus den Schluss ziehen, dass das genannte Gift wahrscheinlich ein Albumin ist.

Das entgegengesetzte Resultat würde nicht den entgegengesetzten Schluss erlauben, d. h. den, dass das Tetanin absolut keine Eiweisssubstanz sein könne, und zwar deshalb, weil, wenn es einerseits gewiss ist, dass die genannten proteolytischen Enzyme nur auf Eiweisssubstanzen wirken, es auch andererseits feststeht, dass sie auf einige von ihnen keine nachweisliche Wirkung üben.

Unter diesen letzteren kennen wir z. B. Chondrin, Chitin, Fibroin, Uastisin, Spongin, Conobiolin, die Nucleine, Mucin, die Pigmente, die Amyloidsubstanz Virchow's und andere.

Auch auf die Eiweisssubstanzen, welche nicht dieser Kategorie angehören, wirken die genannten Enzyme mit verschiedener Intensität.

Wenn z. B. das Fibrin durch das Pepsin und die Gelatine durch Trypsin mit grosser Leichtigkeit gelöst wird, so geschieht doch nicht dasselbe mit dem Albumin des Eies, mit Caseïn, mit den vegetabilischen Albuminen.

Schwieriger noch ist die Wirkung der zwei obengenannten Enzyme auf dieselben Substanzen, wenn sie der Wirkung der Erhitzung unterworfen werden, und fast gleich Null, wenn man sie mit absolutem Alkohol, Tannin und mit einigen Metallsalzen behandelt.

Das Tetanusgift könnte übrigens auch ein schon völlig hydratisirtes Albuminoid darstellen, wie es das Pepton wäre, und würde dann durch Fermente nicht mehr veränderlich sein, oder aber es könnte schliesslich ein besonderes noch nicht bekanntes Albuminoid sein.

Unter der wenig wahrscheinlichen Voraussetzung, dass das genannte Gift zu einer jener durch diastatische, invertirende u. s. w. Fermente veränderlichen Substanzen gehören könnte, unterwarf man das Tetanusgift auch der Wirkung des Ptyalins, der Diastase, des Invertins und des Emulsins.

Wir erinnern hier schliesslich noch daran, dass die Wirkung der Enzyme auf das Tetanin uns auch wegen einer anderen wichtigen Frage interessirt, nämlich die, welches das wahre zerstörende Agens des Tetanusgiftes im Verdauungscanal ist.

Wir kommen nun zu den in Rede stehenden Untersuchungen.

Wirkung des Magensaftes auf das Tetanusgift. Obwohl über diesen Gegenstand bereits einige Untersuchungen von Sormani, Vincenzi und von einem der Unserigen unter Mitarbeit des Dr. Felice Celli[1]

[1] Dr. C. Fermi und Dr. Felice Celli. Beitrag zum Studium des Tetanusgiftes. *Gazzetta degli Ospitali.* 1893.

angestellt worden waren, haben wir es für nothwendig gehalten, die Frage von Neuem aufzunehmen und sie umständlicher zu behandeln.

Während der Magensaft unwirksam bleibt auf vegetabilische Alkaloide, auf Ptomaïne und das Gift gewisser Fische, übt er jedoch eine zerstörende Wirkung aus auf die giftigen Substanzen vieler Bakterien, auf das Gift einiger Schlangen,[1] auf das des Aals, der Muräne, des Conger (Ichthyotoxicum) und auf das verschiedener Spinnenarten (Kobert).

Von den Enzymen verlieren Ptyalin, Trypsin und Emulsin unter der Wirkung des Magensaftes leicht ihre Wirksamkeit.

Wie die genannten Gifte, so verhält sich auch das Tetanusgift.

Diese Thatsache wäre nun von höchster Wichtigkeit, wenn die zerstörende Wirkung in der That von Pepsin und nicht von Salzsäure ausgeübt würde, denn in diesem Falle würde die Ansicht, dass das Tetanusgift eine Eiweisssubstanz sei, eine gewisse Grundlage erhalten.

Man begreift wohl, dass es keineswegs leicht war, diese Frage durch Experiment zu entscheiden, denn es war durchaus nicht leicht die Wirkung des Pepsins von der der Säure zu trennen, da jene bekanntlich nur in Gegenwart dieser in Kraft tritt. Uebrigens, wenn dies schwierig war, so konnte es doch nicht unmöglich sein.

Würde es uns in der That nicht gelungen sein, zum Ersatz der Salzsäure eine andere Säure zu finden, welche auch, ohne eine Wirkung auf das Tetanusgift, fähig wäre, die peptonisirende Wirkung des Pepsins zu unterstützen? Von diesen Erwägungen geleitet, stellten wir bald einige Untersuchungen hierüber an.

Wir suchten einerseits festzustellen, mit welchen Säuren und mit welchen Verdünnungen derselben das Pepsin noch wirkte, und andererseits, welche von diesen selben verdünnten Säuren dem Tetanusgift unschädlich blieben.

1. Wirkung des Pepsins auf das Fibrin in Gegenwart von Milchsäure, Ameisensäure, Aepfelsäure, Citronensäure, Essigsäure, Propionsäure und Valeriansäure in der Concentration von 1 und von $^1/_2$ Procent. Petit,[2] der die Wirkung des Pepsins auf das Fibrin in Gegenwart von verschiedenen organischen Säuren studirte, gab für jede derselben die folgende beste Concentration an:

Milchsäure	20 Procent
Weinsäure	40 „

[1] Mangili, Russ, Brainard, Kennikott.

[2] A. Petit, Studium über die Verdauungsfermente. *Jahresbericht der Thierchemie.* 1881. Bd. X. S. 308.

Citronensäure	40	Procent
Aepfelsäure	40	„
Ameisensäure	10	„

Mit Essigsäure, Buttersäure, Bernsteinsäure würde das Pepsin unwirksam bleiben.

Wir bestätigten durch Wiederholungen die Resultate des obengenannten Autors in Bezug auf Bernsteinsäure und Buttersäure, nicht hingegen für Essigsäure, für welche wir, wie für Milchsäure, Ameisensäure, Aepfelsäure, Citronensäure, Oxalsäure, Valerian- und Propionsäure fanden, dass sie noch in der Verdünnung von 1 und von $^1/_2$ Procent die Wirkung des Pepsins unterstützen können.

Das Fibrin (vom Rinde) wurde völlig gelöst, es gab keinen Niederschlag, als wir es hernach mit Salpetersäure behandelten und gab die Biuretreaction.

Das Pepsin also in Gegenwart der obengenannten Säuren in der Verdünnung von 1 und auch von $^1/_2$ Procent löst und peptonisirt noch das Fibrin.

2. Wirkung der obengenannten Säuren auf das Tetanusgift. Wir vertheilten in Proben von 10 ccm verschiedene Säuren in den zwei obengenannten Verdünnungen von 1 und von $^1/_2$ Procent und fügten 1 ccm Tetanusfiltrat hinzu.

Nach 24 Stunden prüften wir die Giftigkeit des genannten Giftes durch Injectionen an Meerschweinchen; diese starben alle am Tetanus. Hieraus folgt: dass das Tetanusgift auch nach 24 Stunden von den obengenannten Säuren nicht zerstört wird.

Nachdem wir nun sicher waren, dass die genannten Säuren die Wirkung des Pepsins unterstützen, ohne das Tetanin zu zerstören, konnten wir dazu übergehen zu prüfen:

3. Die Wirkung des Pepsins auf Tetanin in Gegenwart der oben genannten Säuren. Zu diesem Zweck vertheilten wir in 5 Proben von 5 ccm etwas starke Pepsinlösung (1 Proc.) in den oben genannten 7 Säuren zu 1 und zu $^1/_2$ Procent und fügten allen 14 Proben 1 ccm Tetanusfiltrat hinzu. Zum Zweck der Controle bereiteten wir andere 14 Proben gleicher Art, in denen das Pepsin vorher durch Erhitzung zerstört worden war.

Die 28 so präparirten Proben wurden in den Brütofen gestellt und die Giftigkeit des Tetanins der verschiedenen Proben geprüft durch Injectionen an Meerschweinchen.

Alle Meerschweinchen ohne Unterschied starben am Tetanus.

Hieraus ergiebt sich: dass das Pepsin keine Wirkung auf das Tetanusgift ausübt und dass das zerstörende Agens des

Magensaftes auf das genannte Gift ausschliesslich dem Chlorwasserstoff zuzuschreiben ist.

Wirkung des Trypsins auf das Tetanusgift. Wir präparirten eine Lösung von Trypsin zu 2 Procent in Carbolwasser (zu 1 Proc.), vertheilten 5 ccm in drei Proben und fügten zu jeder 1 ccm Tetanusfiltrat hinzu. Zur Controle wurden drei andere Proben bereitet, in welchen das Trypsin vorher durch Erhitzung zerstört worden war.

Nach 24 Stunden und nach 5 Tagen prüften wir die Giftigkeit des Giftes der sechs Proben durch Injectionen an Meerschweinchen.

Von den sechs Meerschweinchen starben am Tetanus nach 24 Stunden jene, die mit den Proben, in welchen das Trypsin vorher zerstört worden, injicirt waren; hingegen von jenen drei, welche mit Proben, die noch wirksames Trypsin enthielten, injicirt wurden, starb eins nach 48 Stunden, eins nach 3 Tagen und das dritte blieb am Leben.

Dieses ebenso seltsame wie überraschende Resultat veranlasste uns, diese Untersuchungen zu wiederholen.

Wir erlangten durch das auf dieselbe Art wie vorher gemachte Experiment das folgende Resultat:

Von drei Meerschweinchen, die mit Controlproben mit unwirksamem Trypsin injicirt worden waren, starben zwei am Tetanus 30 Stunden nach der Injection und das dritte widerstand 2 Tage hindurch; von den anderen drei Meerschweinchen, denen Proben mit wirksamem Trypsin injicirt wurden, widerstanden zwei und eins starb am Tetanus.

Dieses zweifelhafte Resultat zwang uns das Experiment zu wiederholen, indem wir die Trypsin-Quantität vermehrten.

Wir vertheilten in sechs Proben 5 ccm Tetanusgift und fügten zu jeder Probe 0·1 Trypsin.

In dreien dieser Proben wurde, wie oben zur Controle, das Trypsin vorher durch Erhitzung zerstört.

5 Tage blieben die Proben in einem Brütofen bei 37° C., alsdann prüfte man mit ihnen die Giftigkeit des Giftes an Meerschweinchen.

Das Resultat war das folgende:

Von den drei mit Proben, welche unwirksames Trypsin enthielten, injicirten Meerschweinchen starben zwei am Tetanus nach 25 bis 30 Stunden und das dritte am dritten Tage.

Aus diesen Experimenten werden wir, nicht ohne grossen Vorbehalt, den Schluss ziehen, dass das Tetanin im Contact mit wirksamem Trypsin, entgegen dem, was geschieht, wenn das Trypsin zerstört ist, einen Theil seiner Giftigkeit verliert.

Wirkung des frischen Pankreas auf das Tetanusgift. Gleichsam zur Wiederholung des vorhergehenden Experimentes wollten wir die Wirkung des frischen Pankreas auf das in Rede stehende Gift prüfen.

1. Untersuchung. Wir vertheilten vier Portionen von 10 ccm, jede von frischem Katzenpankreas, fein zerstossen, in vier Recipienten.

Jedem — wir mischten sorgfältig — fügten wir 5 ccm carbolsäurehaltiges Tetanusfiltrat hinzu, nachdem wir in zwei von diesen Proben zur Controle die Wirkung des Pankreas durch Erhitzung zerstört hatten.

Die nach 5 Tagen aus dem Brütofen genommenen Proben präparirten wir mit denselben vier Filtraten und injicirten dann ebensoviele Meerschweinchen.

Das Resultat war folgendes:

Sowohl die mit den Controlproben injicirten Meerschweinchen, wie jene, die mit Proben, präparirt mit nichtaufgekochtem Pankreas, injicirt wurden, zeigten am 2. und am 4. Tage nach der Injection tetanische Symptome, welche am 6. Tage verschwanden.

Das Tetanusgift wurde in diesem Falle abgeschwächt von einer unbegreiflichen Wirkung des gekochten und ungekochten Pankreas und ging theilweise verloren in der Präparation des Filtrats.

2. Untersuchung. Man vertheilte vier Portionen von 5 ccm, jede von frischem Hundepankreas in vier geeignete Recipienten, erhitzte zwei dieser Portionen eine Stunde lang und präparirte dann zwei verschiedene Proben, eine mit 1 ccm und die andere mit 3 ccm Filtrat.

Nach 5 Tagen wurden die Proben aus dem Brütofen genommen und die Wirkung des Giftes an Meerschweinchen geprüft.

Alle Meerschweinchen starben am Tetanus; in diesem Falle also hätte das Pankreas das Tetanusgift weder zerstört, noch abgeschwächt.

Wirkung des menschlichen Speichels auf das Tetanusgift. Die Untersuchung der Wirkung des menschlichen Speichels wurde bereits angestellt und beschrieben von einem der Unserigen (Fermi) unter Mitwirkung des Dr. Felice Celli[1] und von uns in derselben Weise wiederholt; wir gelangten zu dem gleichen Schluss, dass der menschliche Speichel keine nachweisbare Wirkung auf das Tetanusgift ausübt.

Wirkung des Ptyalins, der Diastase und des Emulsins auf das Tetanusgift.

Man vertheilte in Proben 5 ccm Tetanusfiltrat, jede verdünnt 1:5, und fügte dann zu einer 0·1 grm Ptyalin, zur anderen 0·1 Diastase und zur dritten 0·1 Emulsin.

---

[1] A. a. O.

Man präparirte drei andere gleichartige, gekochte Proben zur Controle und legte dann die sechs Proben in den Brütofen.

Nach 5 Tagen wurde die Wirksamkeit des Giftes auf Meerschweinchen geprüft, diese starben alle am Tetanus in 24 Stunden.

Als die Wirksamkeit der Enzyme (mit Stärke und Amydalin) geprüft worden, bewiesen sich jene Enzyme der drei gekochten Proben völlig unwirksam und sehr wirksam hingegen jene der drei nichtgekochten Proben.

Daher kommen wir zu dem Schluss, dass die drei oben genannten Fermente keine Wirkung auf das Tetanusgift ausüben.

Bei der Wiederholung der Proben mit diesen Fermenten erhielten wir einige widersprechende Resultate; diese dienen übrigens zu nichts anderem, als den positiven Resultaten in Bezug auf die Wirkung des Trypsins und des Pankreas den Werth zu nehmen und unseren Zweifel an einer wirklich zerstörenden Wirkung des pankreatischen Ferments auf das Tetanusgift noch mehr zu stärken.

IX. Wirkung der Mikroben auf das Tetanusgift.

Thatsachen von gewisser Wichtigkeit kann man auch folgern aus dem Verhalten des Tetanusgiftes gegen die Bakterien.

Wenn in der Folge bei Untersuchungen über diese Argumente in der That sich ergäbe, dass z. B. das Tetanusgift von den Mikroben zerstört wird, so könnten wir nicht ohne Grund behaupten, dass das Tetanin sehr wahrscheinlich zu einer jener Substanzen gehören könne, wie die Albumine, das Pepton, die Zuckerstoffe, die Glycoside, das Leucin, das Tyrosin u. s. w., welche den Mikroben zur Ernährung dienen, dass es aber nicht der Kategorie jener anderen angehöre: wie z. B. die Hornsubstanz, das Mucin, das Gummi, die Alkaloide u. s. w., welche jene ernährende Eigenschaft nicht haben.

Die Thatsache übrigens, dass das Tetanin der Wirkung der Bakterien widersteht, würde uns sicherlich nicht erlauben den Schluss zu ziehen, dass das Tetanusgift absolut kein Albuminoid oder irgend eine andere colloide Substanz sein könne.

Untersuchung. Wir kommen nun zu den Untersuchungen. Bei dieser Gelegenheit werden wir über eine Reihe von Experimenten berichten, wobei wir uns vorbehalten, die Resultate zu interpretiren, nachdem wir sie mit jenen der anderen Untersuchungen, die über dasselbe Argument angestellt wurden, accordirt haben werden.

Wir vertheilten in circa 30 Proben 10 ccm Filtrat von Culturen des Tetanusbacillus in Agar, verdünnt 1:5, und brachten sie in den Brütofen. Nach 3 Tagen wählten wir unter denselben jene, die steril geblieben, und impften jede mit einer ganzen und sehr frischen Agarcultur der folgenden Mikroben:

Bac. prodigiosus, Bac. indicus, Bac. pyocyaneus, Bac. megaterium, Bac. subtilis, Bac. ramosus, Bac. Fitzii,[1] Proteus vulgaris, Aspergillus niger, Penicillum glaucum, wie auch zwei Bakterien der Familie des Proteus, welche sich auf reinem 5 proc. Glycerin entwickeln.

Zwei sterile Proben blieben zur Controle.

Nach 30 Tagen nahm man die 14 üppig entwickelten Culturen aus dem Brütofen und prüfte an Meerschweinchen die Wirksamkeit des Giftes.

Um dem Einwurf zu begegnen, den man im Falle, dass die Meerschweinchen am Tetanus starben, hätte machen können, dass nämlich das Tetanusgift zum Theil zerstört gewesen sein konnte, um diesem Einwurfe zu begegnen, verdünnten wir sowohl die Culturen, wie die Controlen im Verhältniss 1:200 und 1:500, um ungefähr nur die kleinste Dosis, welche das Thier tetanisch zu machen fähig ist, zu injiciren.

Die Meerschweinchen starben alle am Tetanus in 24 bis 30 Stunden, Das einzige mit der Cultur des Bac. subtilis injicirte Meerschweinchen unterlag nach 3 Tagen.

Das Experiment wurde wiederholt, indem man das Tetanusgift der Wirkung der Mikroben durch zwei volle Monate unterwarf. Das Resultat war dem vorherigen gleich. Auch in diesem Falle starb das mit Cultur des Bac. subtilis injicirte Meerschweinchen circa 48 Stunden später als die anderen.

Conclusion: Das Tetanusgift widersteht der zerstörenden Wirkung der Mikroben. Dasselbe gehört wahrscheinlich nicht zu jenen Substanzen, welche zur Ernährung der Bakterien dienen.

Vergleiche: Bakterielle Gifte. Ueber die Wirkung der Bakterien auf die mikrobischen Gifte weiss man nichts. Die Culturen des Diphtheritis-Bacillus halten sich lange giftig. Die entgegengesetzte Thatsache für andere Bakterien würde uns nicht zu dem entgegengesetzten Schluss

---

[1] Wir wählten diesen Mikroben, weil er sich in vielen eiweissfreien Substraten (in Nährsalzen, Gummi, Esculin, Arbutin u. s. w.) entwickelt, auf denen die anderen sterben.

[2] C. Fermi u. G. Montesano, Nuovo contributo allo studio degli enzimi batterici. *Annali dell' Istituto d'igiene della R. Università di Roma.* Demnächstige Publication.

führen können, denn ausser den Bakterien sind immer noch andere zerstörende Agentien (Licht, Wasser u. s. w.) im Spiele.

Alkaloide. Die Alkaloide widerstehen der Wirkung der Mikroben. In Lösungen von Mineralsalzen von 0·5 procentigem Morphium, Strychnin, Brucin, Cocaïn, Berberin, Chinin, Curare, Antipyrin und Antifebrin entwickelte sich von 60 Mikroben nicht einmal einer.[1]

Die Mehrzahl der Alkaloide widersteht der Wirkung der Fäulniss. Einige (Solanin u. s. w.) würden übrigens zersetzt werden.

Enzyme. Ueber die Wirkung der Mikroben auf die Enzyme weiss man nichts. Nach einigen würde die Fäulniss das Pepsin zerstören. Dies würde aber nicht das Werk der Mikroben sein, sondern geschehen durch die Erzeugung von Alkalien.[2] Nach unseren Experimenten[3] über diesen Gegenstand würden das Pepsin und das Trypsin auf die Dauer der Wirkung der Mikroben widerstehen.

X. Wirkung des Darmes auf das Tetanusgift.

Besonders interessirt das Studium der Wirkung des Darmes auf das Tetanusgift.

Aus vorangegangenen Arbeiten ist bekannt, wie das Tetanusgift, wenn es in den Darm gebracht wird, völlig wirkungslos auf das Thier bleibt (Sormani, Vincenzi, Fermi und F. Celli).

Wie erklärt sich diese Thatsache?

Wird nicht vielleicht das Tetanusgift vom Darme absorbirt?

Wird es statt dessen zerstört, ehe es in's Blut gelangt?

Die erste dieser beiden Hypothesen fällt leicht, wenn man bedenkt, dass alle bekannten Substanzen, wenn sie in geeigneter Form dargereicht werden, vom Darme absorbirt werden. Es werden absorbirt die Krystalloid-Substanzen (Alkaloide, Salze u. s. w.), die Fette, die Colloid-Substanzen u. s. w.; da würde es sehr seltsam sein, wenn das Tetanusgift, eine Substanz, welche so leicht das Porcellanfilter passirt, von der so allgemeinen Regel eine Ausnahme machte.

Sehr viel mehr Wahrscheinlichkeit hat die zweite der beiden Hypothesen, welche annimmt, dass das Tetanusgift vor dem Eintritt in's Blut zersetzt wird und zwar weder mehr, noch weniger, als es geschieht mit anderen Substanzen, z. B. Caffeïn, Theobromin, Acetamid, Benzoylamin, Phenacetin, Atropin u. s. w.

[1] C. Fermi, Weitere Untersuchungen. *Archiv für Hygiene.* 1892. Bd. XIV.

[2] A. Baginsky, *Ueber das Vorkommen und Verhalten einiger Fermente.*

[3] C. Fermi u. Pernossi, a. a. O.

Das Solanin bildet sich im Darm in Solanidin um. Das Pepton wird wieder durch Dehydratation Albumin u. s. w.

Dass das, was mit diesen Substanzen geschieht, auch mit dem Tetanusgift geschieht, ist gewiss nicht unwahrscheinlich.

Aber welches ist das zerstörende Agens des Tetanusgiftes im Darm?

Sind es vielleicht die Mikroben, wie im Falle der Zersetzung der Albuminoide durch die Amitaceen und deren Zersetzungsproducte und anscheinend auch bei Solanin und anderen Substanzen?

Sind vielleicht die im Darm enthaltenen Fermente die pankreatischen und enterischen?

Ist es vielleicht die Galle oder der Darminhalt in toto? Wären es nicht eher statt dessen die Darmwände selber?

Die Wirkung der Mikroben, der Enzyme (Trypsin, diastatische und invertirende Fermente, Pankreassaft) und die Wirkung der Galle auf das Tetanusgift ist schon vordem studirt worden; wir können sie deshalb ohne Weiteres ausschliessen. Es bleiben nur übrig die Wirkung der Fäces, deren völlige Unwichtigkeit in diesem Falle wir leicht erkennen werden, und dann die Darmwände, welche wir hingegen für das wahre zerstörende Agens des in Rede stehenden Giftes halten müssen.

Welchem Theil nun, welchen Elementen der Darmwände wird man mit grösserer Wahrscheinlichkeit für solche Vermuthung diese Wirkung auf das Tetanin zuschreiben können?

Sind es die Bekleidungszellen der Schleimhaut im Allgemeinen?

Sind es die Drüsen Brunner's oder jene Lieberkühn's, oder ist es nicht vielmehr die Gesammtheit der epithelialen Elemente, welche den thätigen Theil des Absorbirungsapparates im Darme ausmacht?

Es ist wenig wahrscheinlich, dass die reinen und einfachen Bekleidungszellen der Darmschleimhaut oder auch jene der Drüsen Brunner's und Lieberkühn's eine solche Wirksamkeit auf das Tetanusgift ausüben können. Wir wissen thatsächlich, wie sehr das genannte Gift der Wirkung lebender Zellen der Organismen, denen es injicirt wird, oder der Wirkung der Mikroben widersteht.

Im Organismus des Huhnes ist das Tetanusgift nachweisbar auch nach dem 7. Tage nach der Injection, und in Culturen verschiedener Mikroben hält es sich wirksam für sehr lange Zeit.

Ueberdies müssen wir hinzufügen, dass die Absorbirung der im Darm enthaltenen Substanzen zu rasch vor sich geht, denn den Darmzotten gelingt es nicht, unveränderte Gifttheilchen der Wirkung dieser Zellen zu entreissen; wir wissen dann andererseits sehr wohl, wie gering die Quantität sein darf, die genügt, um eins der gewöhnlichen Experimentsthiere zu tödten.

Die Zerstörung muss sich geradezu ereignen im Eingang der Chylusgefässe, dort, wo das Tetanusgift im Begriff ist, durch den Absorbirungsapparat des Verdauungscanales zu gehen.

In einer Präventivnote, die vordem von einem der Unserigen zusammen mit Dr. Felice Celli[1] veröffentlicht wurde, ward berichtet, dass das Tetanusgift nur von den Darmwänden zerstört wurde und, nicht ohne Vorbehalt und Verwunderung, fügte man hinzu, dass die Zerstörung auch post mortem vor sich ging im Darme.

Um diesen Zweifel aufzuklären, kehren wir neuerdings auf dieses Thema zurück.

Die Experimente, welche wir bei dieser Gelegenheit anstellten, hatten folgende Zwecke:

1. Uns Sicherheit zu verschaffen darüber, ob das Tetanusgift zerstört wird im lebenden Darm;

2. um ungefähr zu bestimmen, wie viel Stunden nach der Injection die völlige Zerstörung eintritt;

3. ob sich die Därme der verschiedenen Thiere in dieser Beziehung gleichartig verhalten;

4. ob die betreffende Zerstörung auch durch den Darm post mortem geschehen könne.

A. Wirkung des lebenden Thierdarmes auf das Tetanusgift.

Man nahm vier Meerschweinchen und injicirte zweien von ihnen, nach vorgängiger Laparatomie, in den Dünndarm je 10 ccm Tetanusfiltrat von Culturen in Bouillon und den anderen beiden dieselbe Quantität in den Dickdarm. Nach 5 Stunden tödtete man eines jener Meerschweinchen, bei denen in den Dünndarm injicirt worden war, und ein zweites von denen, bei welchem die Injection in den Dickdarm gemacht wurde; und nach weiteren 5 Stunden, also im Ganzen nach 10 Stunden, wurden die anderen getödtet. Man öffnete die vier Meerschweinchen, unterband die Därme neben den Zwölffingerdarm und den Mastdarm und liess sie dann in fliessendem Wasser 5 Stunden hindurch. Alsdann nahm man die genannten Därme einen nach dem anderen, zerhackte sie gesondert ganz fein, schüttelte sie sorgfältig mit 50 ccm Carbolwasser (1 Procent), und filtrirte zuerst mit Papier-, dann mit dem Chamberland-Filter.

Da es möglich war, dass das Tetanusgift im Porcellanfilter zurückblieb, so prüfte man sowohl die Giftigkeit des Chamberlandfiltrats, wie die des Papierfiltrats auf Meerschweinchen.

---

[1] C. Fermi u. Felice Celli, a. a. O.

Resultat. Alle Meerschweinchen blieben am Leben. Wir müssen daher schliessen, dass das Tetanusgift sicher zerstört wird, sowohl vom Dünndarm, wie vom Dickdarm lebender Meerschweinchen auch 5 Stunden nach der Injection.

Wir wiederholten dieses Experiment, indem wir zwei Meerschweinchen 10 ccm Filtrat in den Dünndarm und 10 ccm in den Dickdarm, im Ganzen 20 ccm, injicirten. Nachdem die Meerschweinchen nach 5 Stunden getödtet und die Filtrate zwei anderen Meerschweinchen injicirt worden waren, blieben beide am Leben.

Diese noch dreimal wiederholten Experimente gaben immer dasselbe Resultat.

Der Darm lebender Meerschweinchen kann also in 5 Stunden Tetanusfiltrat bis zu 20 ccm zerstören.

Wirkung des lebenden Katzendarmes auf das Tetanusgift. Dasselbe Experiment, das man mit dem Meerschweinchen machte, wiederholte man an der Katze.

Da der Katzendarm voluminöser ist als jener des Meerschweinchens, injicirte man direct 10 ccm in den Dünndarm und 10 ccm in den Dickdarm. Nach 24 Stunden tödtete man die Katze, präparirte die Filtrate und injicirte damit zwei Meerschweinchen, eines mit dem Papierfiltrat, das andere mit dem Chamberland-Filtrat.

Resultat. Die Meerschweinchen überlebten. Man wiederholte dasselbe Experiment an drei jungen Katzen, die man nach 10 Stunden tödtete. Das Resultat war dem vorhergehenden gleich. Also auch der lebende Katzendarm, wie der lebende des Meerschweinchens, besitzt eine starke zerstörende Kraft auf das Tetanin.

Wirkung des Huhndarmes auf das Tetanusgift. Da die Mehrzahl der Zellen und der Mikroben keine Wirkung auf das Tetanusgift hat, so war es nicht unwahrscheinlich, dass dasselbe auch der Fall sein könnte bei den Zellen des Darmes mancher Thiere.

Die Thatsache sodann, dass das Huhn gegen die Wirkung des Tetanusgiftes unempfänglich ist, und die Möglichkeit, dass in Folge davon der Darm völlig unwirksam bliebe, trieb uns dazu, das Experiment auch an dem Darme dieses Thieres zu wiederholen.

Unsere Voraussetzung bewahrheitete sich völlig.

Das Experiment wurde auf die vorher befolgte Art angestellt und die Meerschweinchen starben am Tetanus.

Das Tetanusgift war also nach 6 Stunden noch nachweisbar wirksam.

Man wiederholte das Experiment noch zweimal und erlangte immer dasselbe Resultat. Daher der Schluss: dass der Huhndarm

zum Unterschied von jenem anderer Thiere (Meerschweinchen, Katzen u. s. w.) nicht fähig ist, das Tetanusgift zu zerstören, und dass der Darm in den verschiedenen Thieren sich nicht in gleicher Weise verhält gegen gegebene Substanzen, mit denen er in Contact gebracht wird.

Wirkung des Darmes post mortem auf das Tetanusgift. Sicherlich würde es, wie schon anderwärts bemerkt,[1] eine schwer zu erklärende Thatsache sein, welche die vorher dargelegten Bedenken bezüglich des das Tetanusgift im Darm zerstörenden Agens niederschlagen würde, wenn der Darm dieselbe zerstörende Gewalt auch ausserhalb des Thieres bewiese. Doch wir kommen zu den

Untersuchungen. Man nahm fünf Meerschweinchen, tödtete sie, zog aus jedem den Dünndarm und den Dickdarm, die vorher unterbunden wurden, und ging dann auf folgende Art vor:

a) Man injicirte 5 ccm Tetanusfiltrat in den Dünn- und in den Dickdarm des ersten Meeschweinchens;

b) man wiederholte dasselbe beim zweiten;

c) man entleerte den Dünndarm und den Dickdarm des dritten von seinem Inhalt, wusch die beiden Därme, indem man sie zwei Stunden einem Wasserstrom aussetzte, band sie an den Enden zusammen und injicirte dann wie vorher;

d) mit den von diesen beiden Därmen gesammelten Fäces mischte man 5 ccm Tetanusfiltrat;

e) der Dünndarm und der Dickdarm des vierten Meerschweinchens, ausgeleert und gewaschen, wurde fein zerhackt und mit 5 ccm Tetanusfiltrat vermengt;

f) der Dünndarm und der Dickdarm des fünften Meerschweinchens, getrennt unterbunden, wurden mit einer geringeren Dosis Filtrat, d. h. mit 3 ccm injicirt.

Hierauf — nach 48 Stunden für die Probe a und nach 10 Stunden für die anderen —, fügte man zu jeder einzelnen Probe 50 ccm Carbolwasser (1 Procent), darauf präparirte man die entsprechenden Filtrate (Papierfilter und Chamberland-Filter) und injicirte alle ebensovielen Meerschweinchen.

Resultat. Die Meerschweinchen starben am Tetanus zwischen dem zweiten und vierten Tage, mit Ausnahme der drei mit Filtrat nach Chamberland und mit den Proben a, d, f injicirten, d. h. mit Ausnahme jener mit Tetanininjectionen (5 ccm) in den nicht geleerten Darm,

[1] C. Fermi u. Felice Celli, a. a. O.

sodann derjenigen mit dem Filtrat von Tetanin und Fäces injicirten und der letzten, welche mit dem Filtrat von 3 ccm in den nichtgeleerten Darm injicirt wurden. Die dagegen mit den correspondirenden Filtraten (doch bei Anwendung des Papierfilters) injicirten Meerschweinchen starben alle am Tetanus. Diese Thatsache, welche leicht irreführen kann, und die von einem von uns (Fermi) schon ein anderes Mal bemerkt wurde, erklärt sich nur, wenn man annimmt, dass das Tetanusgift von dem Darminhalt aufgehalten wird, oder auch, dass kothige Substanzen den freien Durchgang des Tetanins durch die Poren des Filters hindern.

Die Untersuchungen, fünf Mal wiederholt, ergaben immer dasselbe Resultat.

Wir können daher nun ohne Weiteres den Schluss ziehen: dass der ganze Meerschweinchendarm post mortem auch nach 24 Stunden keineswegs 5 ccm Tetanusfiltrat zu zerstören im Stande ist.

Wirkung des Katzendarmes und des Hundedarmes post mortem auf das Tetanusgift. Dieselbe Probe, welche man mit dem Darm von Meerschweinchen machte, wiederholte man mit dem von Katzen und Hunden.

Das Resultat war von dem vorhergehenden nicht verschieden.

Also auch der Darm von Katzen und Hunden post mortem vermag das Tetanusgift nicht zu zerstören.

Wir resümiren nun und kommen zu dem Schluss: dass die Macht, das Tetanusgift zu zerstören, den lebenden Darmwänden zueignet oder genauer den Zellen des Absorbirungsapparates desselben.

Kommt nun das in den Huhndarm injicirte Tetanusgift wirkungsfähig in das Blut?

In einem Falle, wo das Tetanusgift ausnahmsweise nicht von dem Darm des lebenden Huhnes zerstört wird, war es nicht ohne Interesse zu untersuchen, ob in diesem Thier das genannte Gift bei der Absorbirung wirksam blieb, und wie es in diesem Falle in den Blutumlauf gelange.

Wir stellten die folgende Untersuchung an:

Wir injicirten dem Darm zweier lebender Hühner nach vorausgegangener Laparatomie je 20 ccm Tetanin. Nach fünf Stunden tödteten wir das eine und nach zehn Stunden das andere.

Wir wuschen mit aller Vorsicht bei beiden den gastroenterischen Canal, nahmen dann die ganze Thiermasse, zerstiessen sie fein und fügten 100 ccm Carbolwasser hinzu.

Nach fünf Stunden wurde das Ganze durch das Papier- und durch das Chamberlandfilter filtrirt; darauf prüften wir die Giftigkeit der beiden Filtrate an Meerschweinchen.

Keines der Meerschweinchen starb am Tetanus. Das mehrmals wiederholte Experiment hatte stets dasselbe Resultat.

Das in Rede stehende Gift gelangt also, wenn es nicht im Darm des Huhnes zerstört wird, keineswegs in's Blut.

XI. Das Tetanusgift, ausgetrieben durch die Nierenwege. Wirkung des Urins.

Das Tetanin wie auch das Diphtheritisgift ist öfter im menschlichen Urin nachgewiesen worden, wie auch in dem von Thieren, welche von diesen Krankheiten afficirt waren.[1] Unter den Colloidsubstanzen hat man Albumin und Pepton nur in gewissen pathologischen Fällen gefunden, oder wenn sie in starken Dosen (Neumeister) injicirt worden waren.

Unter den Fermenten würde das Pepsin und ein diastatisches Ferment passiren. Das Trypsin hingegen ist niemals im Urin gefunden worden. Unter Krystalloidsubstanzen, ausgenommen die Mineralsalze, passiren unverändert die fetten Amine, wie Thrimethylamin, Phenocoll, Tetramethyldiamin, Piperazin, Pentamethylendiamin u. s. w. Dagegen scheint es, dass die Gifte der Schlangen in dem Organismus aufgehalten und zerstört werden (Piorry, Albertoni, Feokkistow).

Aus allen diesen Thatsachen, aus denen man anscheinend irgend welche Angabe gewinnen könnte, die uns über die Natur des Tetanusgiftes aufklären würde, können wir statt dessen nur Conjecturen von geringer Wichtigkeit entnehmen.

Dass ein Theil des Tetanusgiftes und ebenso die Diphtheritis mit dem grösseren Theil der Alkaloide und der Ptomaïne die Nieren passiren und hingegen in der Regel die Albumine und das Pepton zurückgehalten werden, dies könnte uns auf die Vermuthung bringen, dass das Tetanusgift, anstatt eine sogenannte Albumose zu sein, zu einer Base oder zu einer nichtcolloiden Substanz gehören könne. Wenn übrigens das Albumin und das Pepton nur, wie man sagt, in gewissen pathologischen Fällen passiren, oder dann, wenn sie dem Organismus in grosser Menge injicirt werden, würde man dann nicht dasselbe für das Tetanusgift annehmen können?

[1] Brunner (Ausscheidung des Tetanusgiftes, *Hygienische Rundschau*, 1893, Nr. 6) hat das Tetanin im Urin von Meerschweinchen und im Speichel von tetanischen Kaninchen gefunden und nicht (entgegen Bruschettini) im Urin des Menschen.

Würde das Tetanusgift kein Albumin sein können und durch die Nieren passiren in Folge irgendwelcher Veränderung, die in dem Nierenapparat von der Wirkung des Giftes selber hervorgebracht worden wäre?

In dieser Beziehung würde es wichtig sein zu wissen, ob der Urin der an Starrkrampf leidenden Menschen Eiweiss oder Pepton[1] enthält. Im Falle, dass der obengenannte Urin frei von Albumin wäre und Tetanin enthielte, würden wir alsdann gezwungen sein zu folgern, dass das Tetanusgift weder ein Albumin, noch ein Pepton sein kann oder auch, dass es ein Albuminoid oder ein Pepton ist von einer Natur, die von der Natur derer, die sich gewöhnlich in den Urinen finden, verschieden ist.

Das Passiren der Fermente durch die Nierenwege ist noch nicht genügend studirt und bekannt, so dass man sich darauf stützen könnte, um für die eine oder die andere der aufgestellten Hypothesen Vortheil zu ziehen.

Unsere Schlussfolgerung lautet also: Das Passiren des Tetanusgiftes durch die Nieren ist keine Thatsache, aus welcher man so ohne Weiteres die nicht-colloide Natur des genannten Giftes folgern könnte. Diese Thatsache aber würde alsdann den grössten Werth haben, wenn sich in einem tetaninhaltigen Urin absolut keine Spuren von Albumin fänden oder der Urin nach völliger Entfernung des Albumins noch unverändert seine tetanische Kraft bewahrte.

Wirkung des Urins. Die Thatsache, dass das Tetanusgift in dem Urin tetanischer Thiere nicht immer wiedergefunden wird, ein Factum, welches zu der Vermuthung führen kann, dass der Urin eine zerstörende Wirkung auf das genannte Gift ausübe, bewog uns durch einige Experimente diese Frage zu entscheiden.

Untersuchung. Wir vertheilten 10 ccm menschlichen Urin in Proben, thaten in jede einzelne 1 bis 0·1 ccm bis zu 1 Tropfen Tetanusfiltrat und setzten dann die Röhrchen der Temperatur von 37° C. aus. Nach fünf Tagen nahmen wir die Proben aus dem Brütofen und prüften die Wirksamkeit des Giftes auf Meerschweinchen: diese starben alle am Tetanus.

Der Urin übt also keine zerstörende Wirkung auf das Tetanusgift aus.

---

[1] In der grossen Mehrzahl der Fälle ist der Urin von tetanischen Individuen eiweissfrei, man weiss aber nicht, ob in allen diesen Fällen derselbe Urin das Gift enthält und in welcher Quantität.

XII. Ob das Tetanusgift ein Enzym ist.

Nicht wenige bakterielle Gifte, sei es wegen ihrer besonderen Wirkungsart, sei es wegen ihrer Instabilität, wie auch aus Ursache ihrer geheimnissvollen chemischen Natur, gestatten die immerhin nicht ungegründete Vermuthung, dass auch sie zu den Albuminoiden gehören können, und sind schon der Familie der Enzyme zugerechnet worden.

So wie Babes diese Meinung aussprach bezüglich des Morvabacillus, Kobert bezw. des Spinnengiftes,[1] Roux und Yersin[2] bezw. der Diphtheritisbacillus u. s. w., so dachten Roux, Tizzoni und Cattani,[3] Vaillard und Vincent[4] dasselbe in Bezug auf das Gift des Tetanusbacillus.

Die von anderen nicht getheilte Art und Weise dieser Autoren zu sehen, wurde schon discutirt und von einem der Unserigen in einer anderen Arbeit[5] bekämpft.

Die bei diesem Anlass vorgebrachten Gründe sind ungefähr die folgenden:

1. Die Wirkungen der Enzyme und die der Gifte sind völlig von einander verschieden. Die ersteren, welche keine besondere Wirkung auf den Organismus ausüben, erzeugen in Vitro besondere und wohl definirte Umbildungen bekannter Körper, wie auch z. B. die Umbildung des Albumins in Pepton, der Stärke in Zucker, der Sacharose in Glycose u. s. w. Die obengenannten Gifte dagegen, wie auch die Alkaloide und so viele andere chemische Substanzen wirken nur auf den Organismus, auf das lebende Protoplasma und sind unfähig, eine jener Umbildungen zu erzeugen, die specielle Functionen der Enzyme sind.

2. Die bekannten Fermente üben keine Wirkung auf die lebende Zelle aus.

Ptyalin, Pepsin u. s. w., ohne irgend eine besondere Wirkung auf den Magendarmcanal, in welchem sie sich produciren, auszuüben, circuliren beständig unschädlich im Organismus, wo sie theilweise zurückbleiben und zerstört werden.

Pepsin und Ptyalin sind in Urinen nachgewiesen worden.

---

[1] Kobert, Ueber die giftigen Spinnen Russlands. *Centralblatt für die medicinischen Wissensch.* 1888. Nr. 28. — *Jahresber. d. Thierchemie.* Bd. XVIII. S. 241.

[2] Roux u. Yersin. *Annal. de l'Institut Pasteur.* T. II. p. 629. T. III. p. 273.

[3] Tizzoni e Cattani. *Centralblatt.* Bd. VIII. S. 69, 90.

[4] Vaillard et Vincent, Sur le poison tétanique. *La sémaine méd.* 1890. No. 51. S. 206. — Contribution à l'étude du tétanos. *Annal. de l'Institut Pasteur.* 1890. No. 1.

[5] C. Fermi, I fermenti peptici e diastatici dei microbi, a. a. O. — Weitere Untersuchungen über die tryptischen Enzyme der Mikroorganismen. *Archiv f. Hygiene.* 1892. Bd. XIV.

Die behauptete Giftigkeit der Enzyme von Bechamp und Baltus, von Nencki und Sahli,[1] von Bergmann, Angeres, Hildebrand, Filehne u. s. w., schon an und für sich sehr strittig, wurde von unseren Untersuchungen völlig bestritten.

Bevor man einer gegebenen Substanz eine besondere Wirkung zuschreibt, ist es nothwendig, dass sich dieselbe im Zustande vollkommener Reinheit befinde, oder dass man die anderen sie begleitenden Substanzen vollkommen kennt, wenn nicht vorher deren Unschädlichkeit bewiesen ist.

Dies bedachten die vorgenannten Autoren nicht. Die Fermente, welche direct in die Venen injicirt wurden und zwar in starken Dosen, gemischt mit Substanzen, die unbekannt und überdies nicht sterilisirt wurden, enthielten Bakterien in grosser Quantität. Die von uns über die obengenannten Fermentpräparate angestellte bakterioskopische Prüfung gestattet uns diese Behauptung.

Das bei einigen beobachtete Fieber, wie auch die kräftige Entwickelung der Bakterien im Blute, welche auf die intravenösen Papaïninjectionen folgen, und welche von Rosenberg interpretirt wurde als eine Folge einer prädisponirenden Macht des Papaïns auf die septicämischen Infectionen, würde sich mit unserer Art zu untersuchen vereinen lassen.

Wenn man die intravenösen Infectionen mit Fermenten von jeder Keimsorte von gewiss nicht kleinen Quantitäten, wie jene von 0·1 bis 2 grm (Hildebrand) und von 0·15 bis 0·35 für jedes Gewichtskilo des Thieres (Nencki und Sahli) durch subcutane Injectionen sterilisirter Enzyme auch in stärkeren Dosen (2·5 grm) ersetzt, so ertragen die Thiere sie sehr gut. Wir injicirten Meerschweinchen eine Woche hindurch täglich mit 1 bis 2 grm sterilisirtem und wirksamem Pepsin und Trypsin und, unter Bestätigung der Resultate, die bereits einer von uns über diesen Gegenstand[2] erlangte, bemerkten wir keine Wirkung auf das Thier. Nach 24 bis 48 Stunden starben statt dessen die Controlmeerschweinchen. Hierüber wird später in einer anderen Arbeit gesprochen werden.

3. Dass sodann das bakterielle Gift eines Mikroben nichts mit dem entsprechenden proteolytischen Ferment zu thun habe, kann man auch aus folgenden Betrachtungen entnehmen: Die grosse Mehrheit der Bakterien, welche Gifte erzeugen, sind frei von dem genannten Enzym und hingegen die andere grosse Mehrheit der Mikrobenerzeuger des

---

[1] Nencki u. Sahli, Die Enzyme in der Therapie. *Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte.*

[2] M. Rossbach, *Jahresbericht der Thierchemie.* 1882.

[3] C. Fermi, Weitere Untersuchungen u. s. w. *Archiv für Hygiene.* 1892. Bd. XIV.

tryptischen Ferments besitzt kein besonderes Gift. In der That von 141 der sogenannten pathogenen Bakterien scheiden nur 26 Fermente aus, und von circa 134 Mikroben, die Fermentbesitzer sind, sind nur 25 pathogen.

Falls man will, ist es nicht schwierig unsere Untersuchungsmethode direct durch Experimente zu demonstriren. In der That haben wir zu unserer Verfügung Agentien jeder Art, wie z. B. die chemischen Substanzen, Wärme, Licht, Elektricität u. s. w., welche uns ausgezeichnet dazu dienen können, diesen Zweck zu erreichen.

Es ist klar, dass wenn das Ferment und das Gift eines gegebenen Mikroben zwei unterschiedliche Substanzen sind, so müssen sie sich auch höchst wahrscheinlich gegen die Wirkung irgend eines wenigstens der chemischen und physischen Agentien in verschiedener Art verhalten.

Während das Ferment z. B. von dieser oder von jener Säure zerstört wird, von Alkalien oder Salz in jener bestimmten Concentration und von Wärme, von Licht, von Elektricität bei jenem gegebenen Grade von Intensität, widersteht hingegen das entsprechende Gift völlig oder umgekehrt.

Indem wir diesen Weg verfolgten, stellten wir einige Untersuchungen an um zu entscheiden, ob in der That das proteolytische Ferment des Tetanusbacillus und das entsprechende Gift derselbe Körper sei, wie Tizzoni meint, oder auch zwei Substanzen, wie anderwärts von einem von uns behauptet wurde.

Wir setzten Filtrat von Tetanusbacillus von Culturen in Gelatine der Wirkung des Sonnenlichtes, der Wärme und der Elektricität aus und prüften dann die Giftigkeit durch Injectionen an Thieren und die proteolytische Kraft vermittelst der Gelatinemethode.

Chemische Agentien:

2 ccm Filtrat wurden vermengt mit einer gegebenen Quantität chemischer Substanzen in gegebenen Lösungen und nach 24 Stunden prüfte man die Giftigkeit des Giftes und die Wirksamkeit des Fermentes.

Um das Ferment mit 5 ccm der Wirkung zu prüfen, fügte man 5 ccm Carbolwasser zu 2 Procent hinzu.

Die Säuren und die Alkalien wurden vor der Prüfung neutralisirt und Alkohol, Aether und Chloroform liess man verdampfen.

Die Probe mit der Gelatinemethode machte man einfach, indem man in jedes Röhrchen 1 ccm der Carbolmischung goss und jeden zehnten Tag die gelöste Gelatine in Millimetern mass.

Das Resultat giebt die hier folgende Tabelle:

Nummer	Substanzen	Procentuale Lösungen	Quantität der Lösung auf 2 ccm Filtrat ccm	Gift	Enzym
1	Essigsäure	5 Procent	3	nicht zerstört	5
2	Valeriansäure	5 „	5	?	7
3	Milchsäure	10 „	3	zerstört	0
4	Buttersäure	10 „	3	„	1
5	Weinsäure	5 „	3	„	0
6	Chlorwasserstoffsäure .	5 „	3	„	10
7	Phosphor-Wolframsäure .	gesättigt	5	„	0
8	Molybdänsäure	5 Procent	—	nicht zerstört	5
9	Bleiacetat	gesättigt	5	„ „	3
10	Alkohol	concentrirt	5	zerstört	9
11	Tannin	gesättigt	5	„	0
12	Controle mit Wasser . .	1 Procent	5	nicht zerstört	7

Während also die Giftigkeit des Filtrats zerstört worden ist von der Chlorwasserstoffsäure (5 Procent), von der Buttersäure und vom Alkohol, hat die proteolytische Action stattdessen fast noch völlig ihre Wirksamkeit bewahrt.

Wirkung des Sonnenlichtes. Die Thatsache, dass das Pepsin und das Trypsin, wie auch die proteolytischen Enzyme der Mikroben[1] resistenter sind gegen die Wirkung des Sonnenlichtes als das Tetanusgift, bewog uns auch dieses Agens zu prüfen.

Wir vertheilten 5 ccm Filtrat von Gelatineculturen des Tetanusbacillus in Proben, setzten einige von diesen directem Sonnenlichte aus und hielten andere zur Controle im Dunkeln.

Nach 3 Tagen, an denen die Proben dem Sonnenlichte (höchste Temperatur des dunkeln Thermometers 56° C.) ausgesetzt waren und zwar genau für 30 Stunden, wurde die Prüfung der Giftigkeit und des Ferments sowohl an den der Sonne ausgesetzten Proben, wie auch an den Controlproben angestellt; man fand: dass, während das Gift in Uebereinstimmung mit den Resultaten anderer Experimente völlig zerstört worden war, das entsprechende Enzym dagegen seine Wirksamkeit noch fast unverändert bewahrt hatte.

[1] Die proteolytischen Enzyme vieler Mikroben erhalten sich noch wirksam, nachdem sie 200 Stunden der Sonnenlichtwirkung ausgesetzt waren (C. Fermi und L. Pernossi, a. a. O.).

Wir ziehen daher ohne Weiteres den Schluss: dass das Gift des Tetanusbacillus und das entsprechende verflüssigende Enzym zwei völlig von einander verschiedene Substanzen sind.

XIII. Verhalten des Tetanusgiftes gegen das Porcellanfilter.

Bedeutungsvolle Thatsachen kann man auch aus dem Verhalten des in Rede stehenden Giftes gegen das Porcellanfilter entnehmen.

Wir wissen thatsächlich, dass die Colloidsubstanzen langsam durch das Porcellanfilter passiren, hingegen sehr leicht die Krystalloidsubstanzen, die Säuren, u. s. w.

Daraus nun, ob das Tetanusgift, im Vergleich mit den Toxinen anderer Bakterien und den Enzymen u. s. w., leicht oder schwer das oben genannte Filter passirt, würde man auch etwas Licht über seine chemische Natur gewinnen können.

Obwohl allgemein bekannt ist, dass das Tetanusgift leicht durch die Porcellanfilter passirt, nahmen wir uns doch vor, den Grad kennen zu lernen, bei welchem es diese seine Leichtigkeit erreicht, und zu erforschen, wie es sich in Gegenwart von Colloidsubstanzen und Cellularelementen verhält.

Zu diesem Zwecke stellten wir die folgenden Untersuchungen an:

Man präparirte sieben verschiedene Lösungen von Tetanus:

a) 200 ccm Filtrat von Cultur in Bouillon;
b) 200 „ einer Lösung 1:500 des vorgenannten Filtrats;
c) 200 „ von Cultur in Bouillon nicht filtrirt;
d) 200 „ Filtrat von Cultur in Gelatine;
e) 200 „ von Cultur in Gelatine nicht filtrirt;
f) 200 „ Filtrat von Cultur in Agar verdünnt 1:5;
g) 200 „ Cultur in Agar verdünnt 1:5 nicht filtrirt.

Vor dem Filtriren dieser Lösungen präparirten wir aus denselben sieben andere Lösungen 1:500, welche man zur Controle behielt. Alsdann filtrirte man nach einander die sieben ersten Lösungen mit dem Chamberland-Filter bei zwei Atmosphären Druck, verdünnte die sieben Filtrate 1:500 und prüfte nun an Meerschweinchen die Giftigkeit der Lösungen vor und nach der Filtration.

Resultat. Alle Meerschweinchen ohne Ausnahme starben am Tetanus. Jene aber, welche injicirt worden waren mit Filtraten von Culturen in Gelatine und mit Filtraten von Culturen in Agar, die mit einer ersten Filtration von den Mikroorganismen nicht befreit wurden, starben einige Stunden nach den anderen.

Unsere Folgerung lautet daher:

Das Tetanusgift wird von dem Porcellanfilter nicht aufgehalten; die Albuminoidsubstanzen, die Cellularelemente — entweder weil sie das Gift an sich ziehen oder weil sie die Poren des Filters schliessen —, hindern den völligen Durchgang desselben.

Vergleiche. Bakterielle Gifte. Schwieriger als das Tetanusgift passiren das Porcellanfilter das Gift der Najà tripudians, das Diphtheritis- und das Choleragift.

Die grössere oder geringere Lösbarkeit und Leichtigkeit zu filtriren steht in diesem Falle nicht in Beziehung mit der Schnelligkeit der Wirkung auf den Organismus. Das Gift der Schlangen, das Choleragift wirken schneller als das Tetanusgift.

Das Tetanusgift wirkt in der That niemals vor der achten Stunde nach der Injection. Wenn es in starken Dosen in die Venen injicirt wird, tödtet es das Thier in viel kürzerer Zeit (3 oder 4 Stunden), aber ohne den bekannten tetanischen Erscheinungscomplex.

Enzyme. Das Pepsin, das Trypsin und die proteolytischen Fermente der Mikroben[1] passiren das Porcellanfilter mit mässiger Leichtigkeit: die invertirenden Enzyme hingegen begegnen Schwierigkeiten. Das invertirende Ferment des Bac. megaterium[2] sodann und das andere des Aspergillus niger (Fernbach) passiren wahrscheinlich keineswegs.

Ob die genannten Fermente besondere Colloidsubstanzen sind, oder auch ob sie an den Körper des Mikroben gebunden sind, bleibt noch auszuforschen.

Alkaloide. Die vegetabilischen Alkaloide als Krystalloidsubstanzen filtriren, wie bekannt, leicht.

XIV. Versuch zur Isolirung des Tetanusgiftes.

Obwohl wir keine grosse Hoffnung auf Erfolg hatten, wollten wir doch einen Versuch machen, das Tetanusgift chemisch zu isoliren.

Wir gingen dabei immer von dem Gedanken aus, dass dieser Körper auch eine Base, vereinigt mit einer Albuminsubstanz,[3] sein könnte, und

---

[1] C. Fermi und L. Pernossi, a. a. O.

[2] C. Fermi, Contributo allo studio degli enzimi diastatici ed inversici segregati dai microorganismi. *Annali dell' Istituto d'igiene della R. Università di Roma.* Vol. II (nuova serie). Fasc. 2.

[3] Nach G. Calmels, Ueber das Gift der Batrachier, *Jahresbericht der Thierchemie*, Bd. XIV, für die Tritonen, Lalesky für Salamandra maculata und Joyeux-

wandten zur Isolirung dieses Giftes Methoden an, die schon zur Extrahirung der Alkaloide aus Pflanzen angewandt worden waren, wie auch jene Methoden zur Isolirung der Ptomaïne und der Leukomaine.

Lösemittel. Die Alkaloide im freien Zustand sind wenig löslich im Wasser und sehr löslich statt dessen in den sogenannten Solventien, die zur Extrahirung der Alkaloide selbst gebraucht werden, wie es z. B. sein würden der absolute Alkohol, Amylalkohol, Chloroform, Aether, Benzol, Ligroin u. s. w.; da dasselbe auch der Fall sein kann für das Tetanusgift, so wandten wir auch für unseren Zweck jedes der oben genannten Solventien an.

Befreiung der Alkaloide: Alkalien. Wie man einige Alkaloide im Zustande des sauren oder neutralen Salzes, da sie in den gewöhnlichen Solventien unlöslich sind, mit Alkalien (Ammoniak, Natronlauge, Carbonat, doppeltkohlensaurem Natron) behandelt, um die Base zu befreien, so thaten wir dasselbe mit dem Tetanusgift, indem wir Sorge trugen, unter diesen Alkalien jene zu wählen, welche für sich allein keine zerstörende Wirkung auf dasselbe ausüben.

Da überdies Alkaloide existiren, welche in dem einen Alkali lösbar sind und in einem anderen nicht (Morphium ist löslich in Kalilauge und nicht löslich in Ammoniak), so prüften wir auch in unserem Falle von den Alkalien das eine nach dem anderen.

Bildung löslicher Salze durch Säuren. Die reinen Säuren, welche sich mit den Basen verbinden und in Wasser und in Alkohol lösliche Salze geben, wurden nicht von uns vergessen, indem wir uns nur der schwächsten und sehr verdünnten (0.5 Procent) bedienten.

Der mit Weinsäure gesäuerte Alkohol, welcher nach Errera ein gutes Lösemittel ist, wurde auch von uns geprüft. Da man, wie bei den wenig stabilen Alkaloiden (Aconitin, Atropin u. s. w.), sehr vorsichtig operiren muss, so macht man die Extrahirung mit dem einfachen Lösemittel und bei niedriger Temperatur; so und noch vorsichtiger gingen auch wir bei dem Tetanusgift vor, indem wir die weniger energischen Solventien gebrauchten und bei der gewöhnlichen Temperatur arbeiteten.

1. Isolirung durch einfache Solventien. Zu diesem Zwecke wurde 0·1 grm Tetanuspulver wiederholt agitirt mit 20 ccm Aether und 24 Stunden in Ruhe belassen, dann trennte man mit grosser Vorsicht den

---

Laffine für den Scorpion, würde das Gift dieser Thiere sich darstellen in von einer Albuminschicht umgebenen Tröpfchen, welche nach Calmels in Gegenwart von Wasser platzen und ein in Gegenwart von Wasser sehr instabiles gemischtes Glycerid frei lassen würden.

Aether vom Rest, verdampfte und injicirte das mit Wasser wieder aufgenommene Residuum zweien Mäusen. Beide Thiere überlebten. Das Tetanusgift ward also vom Aether nicht gelöst.

Dieselbe Operation wiederholte man mehrmals mit Chloroform, Amyl-Alkohol und Benzin. Das Resultat war gleichfalls ein negatives.

2. Isolirungen durch saure und alkalische Lösung. Es wurde 0·1 grm Tetanuspulver in Weinsäure 0·5 Procent gelöst und dann mit Aether in der oben dargelegten Art behandelt.

Das Resultat war auch hier ein negatives. Ebenfalls ein negatives Resultat erlangte man mit den anderen Solventien, sei es in saurer Lösung, sei es in alkalischer (kohlensaures Natron 3 Procent).

Wir kommen daher zu dem Schluss: dass das Tetanusgift weder in neutraler Lösung, noch in saurer, noch in alkalischer Lösung, in keiner der fünf oben genannten Solventien passirt.

Andere Methoden zur Extrahirung der Alkaloide. Von den zur Extrahirung der Alkaloide und der Ptomaïne benützten Methoden prüften wir nur jene, mit welchen man durch Niederschlagen des Alkaloids es von den gemischten Eiweisssubstanzen trennt und es dann extrahirt mit einem Lösemittel, welches mit der Base nicht auch die Albuminsubstanzen löst. Wir lassen von diesen Methoden diejenigen bei Seite, für welche man Reagentien braucht, die eine schädigende Wirkung auf das Tetanusgift ausüben.

Wir würden auch diese letzten geprüft haben, wenn die verlorene Wirksamkeit des Tetanusgiftes, welche nicht die Wirkung einer wirklichen Zersetzung ist, leicht wieder herzustellen wäre:

1. Tanninmethode. 100 ccm Tetanusfiltrat wurden zuerst mit einer Lösung von concentrirtem Tannin behandelt, dann mit Bleihydrat (statt des Kali) und darauf mit einem der gewöhnlichen Solventien.

Auch hier war das Resultat negativ:

2. Barytmethode. 100 ccm wurden mit Barythydrat und dann mit Aether behandelt.

Das Resultat war ebenfalls negativ.

3. Metaphosphorsäure. 100 ccm wurden behandelt zuerst mit Aether, dann mit Alkohol, darauf mit verdünnter Essigsäure, endlich mit Metaphosphorsäure. Der alkalische Niederschlag wurde mit Aether erschöpft.

---

[1] Das Baryt zerstört das Tetanusgift, wenn die Wirkung auf dasselbe verlängert wird.

Das Resultat war negativ.

4. Methode von Stas-Otto. Mehr um diese Untersuchungen zu vervollständigen, prüften wir auch die Methode von Stas-Otto.

Das Resultat war natürlicher Weise auch in diesem Falle völlig negativ.

Wir resümiren also und kommen zu dem Schluss:

Das Tetanusgift löst sich nicht: weder in Alkohol, noch in Chloroform, noch in Amyl-Alkohol, noch in Benzol, sei es, dass das Tetanusgift sich im Zustande der Trockenheit befinde, dass es in neutralsaurer oder alkalischer Lösung, oder dass es vorher mit Reagentien behandelt worden, welche die Alkaloide oder die Eiweisssubstanzen niederschlagen.

Mit den verschiedenen zur Extrahirung der Alkaloide gebrauchten Methoden erhielt man auch das negative Resultat.

XV. Versuch die Entwickelung des Tetanusbacillus zu erlangen mit Erzeugung des betreffenden Giftes in eiweissfreien Substraten.[1]

Eine Prüfung, welche man absolut nicht unterlassen sollte, um die vorliegende Frage zu unterscheiden, war sicherlich jene: zu untersuchen, ob das Tetanusgift auf eiweissfreien Substraten erzeugt werden könnte.

Wenn dieser Versuch einmal positiv gelänge, so würden wir nothwendiger Weise daraus schliessen müssen:

1. Dass das Tetanusgift kein Product von Umbildungen der Albuminoidsubstanzen des Substrats, sondern eine Ausscheidung des Organismus ist.

2. Falls sich mit dem Tetanusgift im Filtrat der genannten Culturen keine Spuren von Albuminoid und Colloidsubstanzen fänden, so würde das Tetanusgift weder eine Albuminoidsubstanz, noch eine andere colloide sein.

Untersuchungen. Die Substrate, welche wir für diese Proben wählten, waren die folgenden:

a) verschiedene Nährsalze (Ammoniumsalze und Mineralsalze);

b) menschlicher Urin und Urin vom Rinde, verdünnt 1:5—1:10, eiweissfrei;

c) Fäcesaufguss vom Rinde (10 Procent), eiweissfrei;

[1] Diese Untersuchungen wurden von einem der Unserigen (Fermi) unter Mitarbeit des Dr. Montesano gemacht.

d) Dialysat von verschiedenen Flüssigkeiten (von frischen und verwesenden Thieren und Pflanzen; Infus von Leber, Milz, Milch, Blutwasser; Infus von Kartoffeln, Bohnen u. s. w.);

e) Aufguss von Erde (20 Procent);

f) für diese verschiedenen Substrate bereitete man circa ein zweites Hundert, indem man sie unter einander mischte und viele andere Substanzen hinzufügte, welche waren:

1. Leucin und Tyrosin;
2. die Zuckerstoffe (Saccharose, Glycose, Galactose, Mannit);
3. die Glykoside (Inulin, Salicin, Amygdalin, Arbutin, Saponin u. s. w.);
4. Glycerin.

Culturen auf diesen verschiedenen Substraten in Röhrchen und in Kölbchen wurden anaërob aufbewahrt mit Hülfe von Pyrogallussäure. Das Resultat dieser Proben war übrigens negativ: Auch nach einem Monat bemerkte man in keiner der vielfältigen Culturen Entwickelungsspuren. Da die Gegenwart der Saprophyten oftmals die Entwickelung des Tetanusbacillus erleichtert, so machten wir auch diesen Versuch.

Zu coadjucirenden Saprophyten wählten wir einige facultative Anaëroben von leichter Entwickelung, wie z. B. den Proteus vulgaris.

Das Resultat war übrigens auch in diesem Falle negativ.

Daher können wir für jetzt aus diesen Untersuchungen nur schliessen: Dass sich der Tetanusbacillus auf keinem der zahlreichen und sehr verschiedenen eiweissfreien Substrate, mit denen wir experimentirten,[1] entwickelt.

XVI. Verhalten des Tetanusgiftes gegen die Dialyse.

Eine Prüfung, mit welcher wir die Frage definitiv würden entscheiden können, ist, falls sie ein positives Resultat gäbe, sicherlich die Dialyse.

Wir wissen thatsächlich, dass die Colloidsubstanzen, das Pepton selber

---

[1] Uschinsky, *Centralblatt für Bakteriologie*, Bd. XIV, S. 10, indem er das Ammonicum lacticum und Natrium asparaginicum substituirte den verschiedenen Ammoniumsalzen und dem Asparagin in den verschiedenen ähnlichen Lösungen, die von einem der Unserigen (Fermi) bei dem Versuche, die Enzyme zu isoliren, geprüft wurden (I fermenti peptici e diastatici dei microbi, *Giornale della R. Accad. di med.*, 1890, 1—2; Weitere Untersuchungen über die tryptischen Enzyme der Mikroorganismen, *Archiv für Hygiene*, 1892, Bd. XIV. u. s. w.) wäre zuletzt dazu gekommen, ein Substrat zu componiren, in welchem ausser dem Choleravibrio, wie schon einer von uns fand, sich auch der Tetanusbacillus entwickeln würde.

nicht ausgenommen (Wittich)[1], wegen ihrer schwachen endosmotischen Kraft nur sehr langsam durch die Thiermembranen hindurch gehen. In gleicher Weise verhalten sich auch die Fermente. O. Hammarsten[2] und Wolffhügel[3] bewiesen gegen die Meinung Wittich's, dass das Pepsin keineswegs dialysirt. Wie das Pepsin, so verhalten sich in gleicher Weise das Trypsin, das Invertin und das proteolytische Ferment der Mikroben.[4] Dagegen dialysiren die Alkaloide im Zustande des Salzes.

Ueber das Tetanusgift fehlen in dieser Beziehung noch vollständige und entscheidende Untersuchungen. Nach Tizzoni und Cattani[5] würde übrigens das Tetanusgift, entgegen der Meinung Vaillard's und Vincent's, nicht dialysiren.

Für jetzt nun, ehe wir aus diesem Resultat den Schluss ziehen, dass das Tetanusgift den Colloidsubstanzen angehöre, nachdem die Thatsache selbst bestätigt worden, werden wir auf die beiden folgenden Fragen antworten müssen:

A. Könnte das Tetanusgift nicht ein dialysirbarer Körper sein, aber innig vereint mit einer Colloidsubstanz, wie es vorkommt bei einigen vegetabilischen Alkaloiden, wenn sie sich im natürlichen Zustand in der Pflanze befinden, und, wie man vielleicht auch geglaubt hat, bei dem Gifte der Tritonen (Calmels)[6], der Salamandra maculata (Lalesky) und bei jenem des Scorpions (Joyeux-Laffine)?

B. Existiren absolut keine Alkaloide in freiem Zustande, gemischt mit Protoplasmasubstanzen, in den vegetabilischen Säften der Pflanzen, die nicht dialysiren?

Um auf den ersten Einwurf zu antworten, suchten wir das Tetanusgift der hypothetischen Colloidsubstanz zu entreissen, für den Fall, dass sie es gebunden hielte, und behandelten es vorher wie folgt:

1. Mit den verschiedenen Solventien der Alkaloide (Amyl-Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol);

---

[1] Wittich, *Jahresbericht der Thierchemie.* 1872. S. 19.

[2] O. Hammarsten, Ueber die Undiffusibilität des Pepsins. *Ebenda.* Bd. III. S. 160.

[3] Wolffhügel. *Ebenda.* Bd. III. S. 168.

[4] C. Fermi, Weitere Untersuchungen über die tryptischen Enzyme der Mikroorganismen. *Archiv für Hygiene.* 1892. Bd. XIV.

[5] Tizzoni u. Cattani. *Centralblatt der Bakterien.* 1890. Bd. VIII.

[6] G. Calmels. *Jahresbericht der Thierchemie,* Bd. XIV, S. 9. Das Gift der Tritonen würde sich darbieten in mikroskopischen Tröpfchen eines gemischten Glycerids, umgeben von einer Albuminschicht. Dieses Glycerid würde sich leicht in Gegenwart von Wasser in Dioleïn und in eine Säure zersetzen und wäre ein Pseudo-Lecithin (!).

2. mit Alkalien und Säuren in verdünnten Lösungen;

3. mit Agentien, welche die Albuminoide niederschlagen, Tannin, Bleiacetat, Quecksilbersalze, Calciumphosphat, Schwefelammonium, Aluminiumsulfat, Ammoniak;

4. um die Dialyse zu erleichtern, mischten wir dem Tetanusgift ein indifferentes Salz bei (Natriumchlorid) und Glycerin;[1]

5. wir behandelten es mit den oben genannten Solventien, welche Substanzen vereinigt waren, die Albuminoide (Tannin, Bleiacetat, Calciumphosphat, Ammoniumsulfat u. s. w.) niederzuschlagen. In der ganzen Reihe der Untersuchungen sind wir in doppelter Scala vorgegangen, indem wir für jede einzelne Probe sowohl getrocknetes Tetanusgift, als Filtrat von Cultur in Bouillon anwandten.

Im ersten Falle brachte man 1 dg Tetanuspulver in den Dialysator. Die Dialysatoren wurden gemacht mit dickem Pergament und auch mit Papier de la Rue, und dann goss man sowohl innerhalb wie ausserhalb 10 ccm Liquidus medius.

Im zweiten Falle goss man 10 ccm Tetanusfiltrat in den Dialysator und 10 ccm Liquidus medius ausserhalb. Nach 2, 5 bis 10 Tagen prüfte man die Giftigkeit des Dialysats durch Injectionen an Meerschweinchen und Mäusen. Da die Solventien (Amyl-Alkohol) Chloroform, Aether u. s. w. schon allein das Thier getödtet haben würden, so trug man Sorge, dieselben vor der Injection zu entfernen.

Die Untersuchungen mit den relativen Resultaten lassen wir sogleich folgen:

I. Solventien.

Amylalkohol	Tetanusfiltrat im Dialysator	
	Amylalkohol ausserhalb desselben	
	Tetanuspulver in Amylalkohol	innerhalb
	Amylalkohol	ausserhalb
Aether . .	Tetanusfiltrat	innerhalb
	Aether	ausserhalb
	Tetanuspulver, Aether	innerhalb
	Aether	ausserhalb
Chloroform	Tetanusfiltrat	innerhalb
	Chloroform	ausserhalb
	Tetanuspulver, Chloroform	innerhalb
	Chloroform	ausserhalb

[1] Nach Rumpf, *Deutsche medicin. Wochenschrift*, 1889. Nr. 43 und Regeczy erleichtern die Salze und das Glycerin die Dyalyse.

Benzol	Tetanusfiltrat	innerhalb
	Benzol	ausserhalb
	Tetanuspulver und Benzol	innerhalb
	Benzol	ausserhalb

Nach zwei bis drei Tagen ward die Giftigkeit des Dialysats geprüft auf Meerschweinchen und auf Mäuse; man fand es vollkommen unschädlich; keins dieser Thiere starb am Tetanus.

II. Säuren 0·5 Procent.

Essigsäure	Tetanusfiltrat	innerhalb
	Essigsäure 0·5 Procent	ausserhalb
	Tetanuspulver und Essigsäure 0·5 Procent	innerhalb
	Essigsäure 0·5 Procent	ausserhalb
Propionsäure	Tetanusfiltrat	innerhalb
	Propionsäure	ausserhalb
	Tetanuspulver und Propionsäure	innerhalb
	Propionsäure	ausserhalb
Weinsäure	Tetanusfiltrat	innerhalb
	Weinsäure	ausserhalb
	Tetanuspulver und Propionsäure	innerhalb
	Weinsäure	ausserhalb

Nach zwei bis drei Tagen prüfte man die Giftigkeit des Dialysats; man fand jene der mit gutem Pergament gemachten Dialysatoren völlig unschädlich und hatte dagegen einige positive Resultate für jene der Dialysatoren, welche mit Papier de la Rue gemacht worden waren.

III. Alkalien.

Kohlensaures Natron 3 Procent	Tetanusfiltrat	innerhalb
	Kohlensaures Natron	ausserhalb
	Tetanuspulver, kohlensaures Natron	innerhalb
	Kohlensaures Natron	ausserhalb
Natronlauge 0·25 Proc.	Tetanusfiltrat	innerhalb
	Natronlauge	ausserhalb
	Tetanuspulver und Natronlauge	innerhalb
	Natronlauge	ausserhalb

Doppelt kohlensaures Natron	Tetanusfiltrat	innerhalb
	Doppeltkohlensaures Natron	ausserhalb
	Tetanuspulver und doppeltkohlens. Natron	innerhalb
	Doppeltkohlensaures Natron	ausserhalb

IV. Chlornatrium.

Glycerin 3 Procent	Tetanusfiltrat	innerhalb
	Chlornatrium	ausserhalb
Chlornatrium 3 Procent	Tetanuspulver und Chlornatrium	innerhalb
	Chlornatrium	ausserhalb

Die Resultate waren ungefähr den vorhergehenden gleich: nur die Dialysate der mit Papier de la Rue gemachten Dialysatoren gaben positive und inconstante Resultate.

V. Substanzen, welche die Albuminoide niederschlagen.

Ohne andere, den vorhergehenden gleiche Tabellen wiederzugeben, erinnern wir nur, dass man dieselben Experimentreihen wiederholte mit den Solventien, mit den Säuren und dem Chlornatrium, indem man in dem Dialysator hinzufügte 5 ccm einer gesättigten Lösung von Tannin oder von Bleiacetat.

Resultate völlig negativ. Das Tannin und das Bleiacetat hindern völlig die Diffusion des Giftes.

VI. Combinationen der Lösungen mit Säuren, Alkalien und Chlornatrium.

Diese sechste Reihe von Experimenten war nur die Wiederholung der ersten mit dem Unterschied, dass man bei dieser das Tetaninpulver gemischt mit Säuren, mit Alkalien und mit Chlornatrium in den Dialysator goss und die Solventien ausserhalb blieben.

Die Resultate waren völlig negativ: Und dies, weil in Chloroform, in Aether, Amylalkohol und in Benzol das Tetanusgift absolut unlöslich ist.

Schlussfolgerung. Das Tetanusgift verhält sich bei der Dialyse nicht anders als die Albuminoidsubstanzen[1] und das Pepton.[2] Es passirt wie

[1] Alexander Schmidt, Untersuchungen des Eiereiweisses und Blutserums durch Dialyse, bewies gegen Graham, dass das Albumin absolut nicht undiffusibel ist. In 3—5 Tagen passirten durch den Dialysator aus Papier de la Rue gr. 0·8—1—5 Procent Albumin.

[2] Das Pepton sodann nach Wittich (Ueber die Diffusibilität der Peptone, *Berliner klinische Wochenschrift*, Nr. 37, und Maly, Ueber die chemische Zusammen-

diese sehr langsam durch das de la Rue-Papier und wird fast völlig von einem guten Pergament aufgehalten. In der Verschiedenheit der bei diesen Experimenten gewählten Membranen liegt die Erklärung der Resultate, welche widersprechen der Dialyse der Albumine, des Peptons (Graham, Funke, Wittich, Maly u. s. w.), des Diphtheritisgiftes (nach Roux-Yersin und Wassermann würde es dialysiren, nach Brieger und Fränkel nicht) und des Pepsins (Wittich, Hammarsten und Wolffhügel).

Um nun auf die zweite Frage zu antworten, ob in Wirklichkeit kein Alkaloid im freien Zustande existirt, das nicht dialysirt, mussten wir die gesammten Alkaloide der Dialyse unterwerfen. Da wir übrigens nicht alle bekannten Alkaloide im natürlichen Zustande zu unserer Disposition hatten, haben wir uns darauf beschränkt, nur einige von den bekanntesten zu prüfen, und behielten uns vor, diese Untersuchungen in der Folge, wenn nöthig, auf andere auszudehnen.

Die Substanzen, mit welchen man experimentirte, waren die folgenden:

1. Cicutablätter;
2. Opiumpulver;
3. Chinarinde;
4. Atropablätter;
5. Fingerhutblätter;
6. Caffeepulver;
7. Nux vomica-Pulver;
8. Strophantusblätter;
9. Tabakblätter:
10. Secale cornutum-Blätter;
11. Kantharidenpulver.

Die beiden letzten Substanzen wählte man aus einem besonderen Grunde. Man prüfte Secale cornutum, weil es eine Pflanze ist, die den Acotyledonen angehört, einer Pflanzenclasse, welche sich immer mehr den Schizomyceten annähert, und weil man weiss, dass die Alkaloide dieser Pflanzenclasse die instabilsten von allen sind. Wir wählten sodann das Kantharidenpulver, um auch eine Substanz von thierischer Provenienz zu prüfen. Zwar würden wir auch die amorphen Alkaloide geprüft haben, wie das Berberin, das Pseudo-Aconitin, das Curare u. s. w., aber wir hatten sie nicht zu unserer Disposition.

Untersuchungsmethode. Die Untersuchungen wurden auf die folgende Art geführt:

---

setzung und physiologische Bedeutung der Peptone, Pflüger's *Archiv*, Bd. IX, S. 585) gegen Funke, hat keineswegs ein endosmotisches Aequivalent, das dem Albumin inferior wäre. Es dialysirt mit derselben Langsamkeit und Schwierigkeit. Durch gutes Pergament passirten nach meinen Untersuchungen auch nach vier Tagen keine nachweisbaren Spuren von Pepton.

Zu 5 grm der Substanz fügte man 50 ccm des geeigneten Lösemittels hinzu.[1] Nach 24 Stunden filtrirte man die Aufgüsse und begann die Dialyse. Man brachte das Filtrat in den Dialysator und ausserhalb desselben 40 ccm des entsprechenden Solvens und dann prüfte man durch Injectionen an Thieren wie auch chemisch die Dialysate.

Durch Injectionen an Thieren konnten wir in den meisten Fällen die Gegenwart von Alkaloiden nicht beweisen.

Ein sicheres und positives Resultat erlangten wir nur für den wässerigen und alkoholischen Aufguss von Tabakblättern und für den wässerigen Aufguss in Amylalkohol-Opiumpulver.

In dem ersten Falle hatte man charakteristische und dauernde Contractionen und im zweiten die besondere Schlaftrunkenheit.

Die Wirkung war aber viel schwächer als die von dem Aufguss selber herbeigeführte.

Die Untersuchungen wurden übrigens wiederholt mit grösseren Quantitäten dieser Alkaloide.

Bei der chemischen Analyse verfolgten wir die folgenden Methoden:

1. Coniin (cicuta). Zu der wässerigen Lösung fügte man hinzu Kalilauge (sol. aq.), Aether und agitirte dann in einem Separator. Das Coniin passirt im Aether und trennt sich durch Verdampfung der Lösung in ölige Tröpfchen.

Es riecht nach Urin von Mäusen und wird braun an der Luft.

Die wässerige Lösung dieses Albuminoids addicionirt mit Chlorwasser wird stark getrübt.

Das Coninein mit Doppel-Jod-Kali und Quecksilber giebt einen weissen amorphen Niederschlag, welche sich sogleich in eine breiige Masse sammelt, die an der Kapsel hängen bleibt. Nach 24 bis 36 Stunden erscheint die Kapsel reich versehen mit sehr schönen langen Krystallen (charakteristische Reaction von Coniin und Nicotin).

2. Morphium, in conc. H_2SO_4 gelöst und erwärmt eine halbe Stunde lang bis 100°, hinzugefügt bei Kälte einige Tropfen verdünnter Salpetersäure, nimmt eine schöne blauviolette Färbung an, welche eilig in Blutroth übergeht.

3. Chinin. Wenn man zu einer Lösung eines Chininsalzes Chlorwasser und dann Ammoniak hinzufügt, so erhält man einen flockigen grünen Niederschlag, der lösbar ist in einem Ueberschuss des Reagens und eine smaragdgrüne Farbe annimmt.

[1] Die Alkaloide im freien Zustande sind in Wasser weniger lösbar als die entsprechenden Salze, es ist daher nothwendig, sie mit passenden Solventien zu behandeln.

Wenn man diese Flüssigkeit mit einer Säure neutralisirt, so geht sie in Blau über, und wenn man einen Säureüberschuss hinzufügt, so geht sie über in Blau und in Roth.

Das Ammoniak gewinnt die ursprüngliche Farbe wieder.

4. Atropin. Eine wirklich charakteristische Reaction fehlt. Erwärmt mit Schwefelsäure entwickelt es einen Orangengeruch. Wenn man es im Wasserbade mit einem Salpetersäureüberschuss verdampft und dann einige Tropfen einer alkoholischen Lösung von Kali zu 9 Procent hinzufügt, so erhält man eine intensiv rothe Färbung.

5. Digitalin. Die Schwefelsäure löst das Digitalin in braune Flüssigkeit, welche zuerst in Braunroth übergeht und nach 15 Stunden in Dunkelkirschroth. Die Schwefelsäurelösung, unter einer Glocke den Bromdämpfen, ausgesetzt wird aus einem schönen Roth dauernd violett. Gekocht mit verdünnter Schwefelsäure spaltet sie sich in Digitaliretin und in Zucker. Dieses letzte beweist man mit geeigneter Reaction.

6. Caffeïn. Die trocken verdampfte Lösung mit Hinzufügung von Chlorwasser oder dampfender Salpetersäure giebt eine rothbraune Masse, welche mit Ammoniak angefeuchtet violett-purpurfarbig wird.

Die addicionirte Lösung von Bichlorür-Quecksilber wird nach einiger Zeit klebrig mit nachfolgender Separation von in verdünnter Salzsäure löslichen Krystallen.

7. Strychnin. Wenn man in concentrirter Schwefelsäurelösung einen Krystall von Bichromat oder auch hypermangansaures Kali hinzufügt, so sieht man in der Kapsel blauviolette Riefen sich bilden.

Die lebhaft blaue Lösung geht dann in Kirschroth über und die violette Tinte wird zuletzt farblos.

8. Strophantin. Es hat die Eigenschaften der Glykoside, daher giebt seine mit verdünnter Schwefelsäure erwärmte Lösung leicht nachweisbaren Zucker.

Die concentrirte Lösung, addicionirt mit Tröpfchen von Hypereisenchlorür und Tröpfchen von concentrirter Schwefelsäure giebt einen rothbraunen Niederschlag, der nach circa 2 bis 3 Stunden smaragdgrün wird.

9. Nicotin. Das Doppel-Jod-Kali und Quecksilber giebt einen amorphen weissen Niederschlag, welcher sich alsbald in eine concrete Masse sammelt, die an den Wänden des Gefässes hängen bleibt, das sich nach 24 bis 36 Stunden mit schönen bis zu 1 Centimeter langen Krystallen garnirt.

Das Platintetrachlorür mit wässeriger Lösung von Nicotin giebt einen flockigen hellgelben Niederschlag.

Erwärmt man den Niederschlag, so löst er sich wieder auf, um unter der Wirkung der Wärme von Neuem in den gelb-schmutzigrothen krystallinischen Zustand zurückzukehren.

10. Ergotin. Behandelt in Gegenwart von etwas Aether mit einer zu $^1/_7$ mit Waser verdünnten Schwefelsäure nimmt es eine schöne violette Farbe an, welche dann blau wird.

In zuckeriger Lösung und in Gegenwart derselben Säure ist die Färbung im Augenblick roth und dann braun. Die alkoholisch-ätherische Lösung ist fluorescirend.

11. Kanthariden. Fast unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol bei Wärme. Es fehlen charakteristische Reactionen. Blasenbildende Wirkung.

Fast alle diese Alkaloide konnte man in der einen oder anderen Weise in dem Dialysat nachweisen.

Das in einigen Fällen zweifelhafte Resultat ist der Unsicherheit der Methode zuzuschreiben, sowie der kleinen Quantität, welche dialysirt wurde.

Auf jeden Fall indess können wir ohne Weiteres schliessen, dass alle die Alkaloide in natürlichem Zustande, wie sie sich in der Pflanze finden, wenn sie mit geeigneten Solventien behandelt werden, die Thiermembranen sehr viel eiliger passiren, als es die colloiden Substanzen thun.

XVII. Zusammenfassung der erlangten Resultate.

I. 1. Die Agarculturen des Tetanusbacillus sind die giftigsten; nach diesen kommen jene in Gelatine und alsdann jene in Bouillon.

II. 2. Immun gegen das Tetanusgift sind das Huhn, die Kröten, die Tritonen, die Schlangen und Schildkröten.

3. Das Tetanusgift bleibt nachweisbar wirksam in den obengenannten Thieren bis zum dritten oder bis zum siebenten Tage nach der Injection.

III. 4. Das Tetanusfiltrat von Culturen in Agar und in Gelatine ist etwas resistenter gegen die Wärme als das in Bouillonculturen erlangte. Wie bei den Enzymen, so ist es auch bei dem Tetanusgift: dass je reiner es ist, und wenn es sich in Gegenwart von Wasser befindet, desto geringer seine Stabilität ist.

5. Das Tetanusgift, wenn es in Gegenwart der dissociirenden Wirkung des Wassers schon nach einer Stunde bei 55° C. zerstört wird, widersteht hingegen für dieselbe Zeit auch der Temperatur von 120 im Zustande vollkommener Trockenheit. Bei 150° C. wird es übrigens völlig zerstört.

6. Das Tetanusgift getrocknet und eine Stunde hindurch bei 80° C. erwärmt, wird zerstört, wenn es mit Aether oder mit Chloroform gemischt

ist und widersteht dagegen in Gegenwart von Amylalkohol und Benzol. Bei der Temperatur von 100° C. und in Gegenwart einer der oben genannten Flüssigkeiten verliert es völlig seine Wirksamkeit.

Die zerstörende Wirkung dieser Flüssigkeiten auf das in Rede stehende Gift nimmt also zu mit dem Steigen der Temperatur.

IV. 7. Das Tetanusgift in Gegenwart von Wasser wird zerstört nach circa 8 bis 10 Stunden nach der directen Sonnenwirkung (höchste Temperatur am schwarzen Thermometer 56° C.); und in 15 Stunden, wenn für die in Wasser eingetauchten Röhrchen die Temperatur 37° C. nicht überschreitet; sodann bei der Wirkung der Sonnenwärme (Temperatur zwischen 38 bis 41° C.) bleibt es wirksam auch nach mehreren Tagen.

8. Das Tetanusgift im Zustande völliger Trockenheit widersteht der directen Wirkung der Sonne durch gute 100 Stunden hindurch.

9. Dasselbe geschieht auch, wenn sich das getrocknete Tetanusgift in Amylalkohol, in Chloroform und in Benzol befindet.

V. 10. Das Tetanusgift durch zwei Stunden einem elektrischen Strome von 0·5 Ampère ausgesetzt verliert völlig seine Giftigkeit.

VI. 11. Das Tetanusgift wird von den folgenden Substanzen zerstört: Hypermangansaures Kali (5 Proc.[1] 48 Stunden), Phosphor-Wolframsäure (gesättigt 24 Stunden), Kalkwasser (gesättigt 24 Stunden), Aether mit Wasser (4 Tage), Aseptol (conc. 24 Stunden), Cresylol (conc. 24 Stunden), Lysol (conc. 24 Stunden), Chlorwasserstoffsäure (0·25 Proc. 24 Stunden), Buttersäure (25 Proc. 24 Stunden), Phosphorsäure (25 Proc. 24 Stunden), Oxalsäure (4 Proc. 24 Stunden), Propionsäure (4 Proc. 24 Stunden), Weinsäure (1 Proc. 24 Stunden) und gewinnt seine Giftigkeit nicht wieder nach der Neutralisirung der Säure.

Es widersteht der Wirkung dieser anderen Substanzen: Tartarus stibiatus (5 Proc. 24 Stunden), Bleiacetat (gesättigt 4 Tage), Magnesiaoxyd (48 Stunden), Chloroform (4 Tage), Essigsäure (25 Proc. 24 Stunden).

Nach Kitasato würden das Tetanusgift nach 24 Stunden zerstören: Tannin (1·5 Proc. der Lösung), Paraphenolschwefelsäure (2·5), Aetzkalk (0·08), Ammoniak (6·9), Soda (3·2), Bariumhydrat (1·0), Platinchlorür (0·4). Nach einer Stunde: Goldchlorür (0.5), Aetylalkohol (60·0), Methylalkohol (50·0), Amylalkohol (77·0), Carbolsäure (1·5), Natronlauge (0·4), Jodtrichlorür (0·5), Kresol (1.0).

Wirkungslos hingegen wären: Bleiacetat, Kupferacetat, Calomel, Jodoform, Cyansilber, Isobutirat, Propionat und Aethylformiat.

VII. 12. Die Schwefelwasserstoffsäure, der Sauerstoff, Kohlensäure, Kohlenoxyd, Kohlenwasserstoff und Wasserstoff üben auch nach 10 bis 15 Stunden keine nachweisbar schädliche Wirkung auf das Tetanusgift aus.

[1] Procente der Lösung.

13. Das sauerstoffhaltige Wasser übt auch nach 2 Stunden nur eine abschwächende Wirkung auf das Tetanusgift aus.

VIII. 14. Der Magensaft verstört das Tetanusgift allein kraft der Wirkung der Chlorwasserstoffsäure und nicht durch das Pepsin.

15. Ptyalin, die Diastase und das Emulsin üben keine Wirkung auf das Tetanusgift aus. Für das Trypsinpräparat, wie auch für den Pankreasinfus ist die Wirkung noch zweifelhaft.

IX. 16. Das Tetanusgift widersteht der zersetzenden Wirkung der Mikroben (Bac. prodigiosus, Bac. indicus, Bac. subtilis, Bac. pyocyaneus, Bac. megaterium, Bac. ramosus, Bac. Fitzii, Proteus vulgaris, Aspergillus niger, Penicillum glaucum u. s. w.). Das würde auf die Vermuthung bringen, dass das genannte Gift nicht zu den Reihen jener Substanzen gehört, welche von den Mikroorganismen zersetzt werden.

X. 17. Der Meerschweinchendarm, wie jener der lebenden Katze, besitzt eine starke zerstörende Kraft auf das Tetanin. Diese Kraft fehlt wahrscheinlich dem todten Darme völlig.

18. Der Huhndarm, auch lebend, zum Unterschied der obengenannten Thiere ist dieser Fähigkeit bar. Der Darm der verschiedenen Thiere verhält sich also nicht gleichartig gegen gegebene Substanzen, mit denen er in Contact gebracht wird.

19. Diese zerstörende Macht über das Tetanusgift, welche dem lebenden Darm eigenthümlich und fast Null ist im Darme post mortem, ist weder den Mikroben, noch den Fermenten, noch der Galle, noch dem Darminhalt, noch den Drüsen Brunner's oder jenen Lieberkühn's zuzuschreiben, sondern dem Epithel, welches den wirksamen Theil des Absorbirungsapparates ausmacht.

20. Das Tetanusgift wird wahrscheinlich vom Huhndarm, von dem es übrigens, wie wir wissen, nicht zerstört wird, nicht absorbirt.

XI. 21. Das Passiren des Tetanusgiftes durch die Nieren ist keine Thatsache, welche uns ohne Weiteres berechtigt, die Meinung von der colloiden Natur des genannten Körpers zurückzuweisen. Diese Thatsache würde dann höchstens Werth gewinnen, wenn ein tetaninhaltiger Urin absolut frei wäre von Albumin und von anderen colloiden Substanzen; oder wenn nach völliger Entfernung jeder colloiden Substanz der Urin selber noch unverändert seine tetanigene Kraft bewahrte.

22. Der Urin übt keine besonders zerstörende Gewalt auf das Tetanusgift aus.

XII. 23. Das Tetanusgift ist kein Ferment und hat nichts mit den Enzymen zu thun.

Das Gift des Tetanusbacillus und das entsprechende proteolytische Enzym sind zwei verschiedene Substanzen.

24. Die Enzyme sind nicht giftig.

XIII. 25. Das Tetanusgift passirt leicht das Porzellanfilter. Die colloiden Substanzen, die morphologischen Elemente und im Allgemeinen suspendirten Substanzen, sei es, dass sie an sich das Gift activiren, sei es, dass sie die Poren des Filters schliessen, hindern die völlige Filtration desselben.

XIV. 26. Das Tetanusgift löst sich, weder im Zustand der Trockenheit, noch in saurer, noch in neutraler, noch in alkalischer Lösung, in keiner der gewöhnlichen Solventien der Alkaloide, welche sind: Chloroform, Aether, Amylalkohol, Benzol und absoluter Alkohol, sei es, dass man sie vorher mit Filtrat von Agentien behandle, welche die colloiden Substanzen (Tannin, Bleiacetat, Phosphor-Wolframsäure) niederschlagen, sei es, dass man sie mit jenen behandle, welche die Alkaloide niederschlagen.

Das einzige Lösemittel des Tetanins ist bis jetzt das Wasser, sei es gesäuert oder alkalinisirt.

XV. 27. Der Versuch, das Tetanusgift zu erzeugen auf eiweissfreien Substraten oder auf anderen colloiden missglückte völlig.

Der Tetanusbacillus entwickelt sich in keinem der geprüften zahlreichen und sehr verschiedenen Substrate.

XVI. 28. Das Tetanusgift, sei es in saurer, in alkalischer oder in neutraler Lösung dialysirt auch nach 5 Tagen nicht, wenn selbst der Dialysator gut gemacht und von echtem und dickem Pergament, und passirt nur äusserst langsam durch Papier de la Rue.

In Gegenwart von Chloroform, Aether, absolutem Alkohol, Amylalkohol oder Benzol dialysirt es keineswegs.

Das Tetanusgift verhält sich also zur Dialyse wie die Albumine und das Pepton.

29. Die Alkaloide im natürlichen Zustande passiren leicht die Thiermembranen.

Aus der angehängten Tabelle ist ersichtlich, wie das Tetanusgift, wie jenes der Diphtheritis, nach der Art des Verhaltens gegen die Wärme, gegen das Licht, gegen die chemischen Agentien und die Dialyse, wie auch mit Rücksicht auf das geeignete Lösemittel, auf die Agentien, die es niederschlagen, sowie in Beziehung auf seine Wirkung auf den Organismus sich überaus nähert den Giften der Schlangen (Naja tripudians, der Crotalen u. s. w.), demjenigen der Aale, der Muränen und des Conger, wie auch der Schaar der Enzyme.[1] Ueber die chemische Natur dieser

[1] Ohne daraus je den Schluss zu ziehen, dass das Tetanusgift, das Gift der Diphtheritis, der Schlangen und das Ichthyotoxicum Diastasen seien.

Gruppe von Substanzen kann man für jetzt nichts anderes sagen, als dass sie mehr die Kennzeichen der colloiden Substanzen haben, als jene der nichtcolloiden, dass sie sich vielmehr den Albuminoidsubstanzen als den Basen annähern. Hiermit wird nicht im Geringsten beabsichtigt, die immer wahrscheinlichere Hypothese zu verwerfen, dass diese Gifte Säuren seien, Basen oder andere sehr instabile besondere Substanzen, die mit Colloidsubstanzen innig vereint sind, wie es z. B. der Fall ist für die Alkalien und Acidalbumine und so viele andere Albuminate.

Anhang.

Brieger und Cohn[1] publicirten in einer letzthin erschienenen Arbeit, dass sie das Tetanusgift isolirten und zu dem Schluss gekommen seien, dass dasselbe keine albuminoide Substanz sei; denn unter den verschiedenen Reagentien, welche die Albuminoide niederschlagen, wurde das Tetanusgift nur von Ammoniumsulphat und von Alkohol niedergeschlagen, und unter den verschiedenen Reactionen des Albumins gab jene der Kalikupfersulfat-Flüssigkeit ein positives Resultat, während jene von Millon und die andere des Xantoprotëins negativ ausfielen.

Wir werden den Werth dieser von Brieger beobachteten Thatsachen nicht bestreiten, denn unsere Kenntnisse über die Albuminoide sind noch zu spärlich und ungewiss, wir beschränken uns statt dessen nur darauf, daran zu erinnern, dass Uschinsky[2] in einer seiner Arbeiten, die gleich nach der Brieger'schen erschien, zu völlig entgegengesetzten Resultaten und Schlüssen kommt.

Nach Uschinsky gab das Filtrat von Culturen des Tetanusbacillus in eiweissfreien Substraten sowohl die Millon'sche Reaction, als jene des Xantoprotëin, wie auch einen Niederschlag mit Phosphor-Wolframsäure und mit Essigsäure und eisencyansaurem Kali.

Zur Isolirung des in Rede stehenden Giftes befolgten Brieger und Cohn den folgenden Weg: Sie schlugen mehr als sie konnten (!) das Albumin mit Bleiacetat und Ammoniak nieder und entfernten ausser den Salzen und den Amidosäuren auch das Pepton durch die Dialyse. Ich unterlasse es über die zur Separation des Albumins befolgte Methode zu sprechen, kann dagegen nicht umhin zu bemerken, dass die beiden vorgenannten Autoren wohl ihre Schwierigkeit gehabt haben werden bei der Entfernung des Peptons durch die Dialyse, insofern das Pepton fast nicht dialysirt.

[1] L. Brieger u. G. Cohn, Untersuch. über das Tetanusgift. *Diese Zeitschrift.* Bd. XV. Hft. 1.

[2] Uschinsky, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XIV. Nr. 10.

Vergleichende Tabelle der Eigenthümlichkeiten des Tetan

Eigenschaften	Tetanusgift	Diphtheritisgift	Gift der Naja tripudians	Gift der Lachesis rhombeata	Gift der Crotal
Wärme	In Lösung: Zerstört bei 60° C. in 30 Min. (Tizzoni). Im trocken. Zustande: Widersteht es für 1 Std. bei 120° und wird zerstört bei 150° C. (Fermi u. Pernossi.)	In Lösung: Zerstört bei 100° C. in 10 Min. Nach 2 Std. bei 58° C. nicht mehr paralysirend. Im trockenen Zustand: Widersteht es bei 100° auch über 20 Minuten. (Roux-Yersin.)	In Lösung: Zerstört zw. 97—98°; bei 90° C. verliert es nur seine irritirende Wirkung a. d. Schleimhaut. (Calmette.)	In Lösung: Widersteht es d. Erhitzung(!) (Lacerda).	Crotalus a manteus. In Lösung Zerstört b 76° C. Trocken: Widersteht bei 115° ((Mittchell.
Sonnenlicht	Directes Sonnenlicht: Höchste Temperatur des schwarzen Thermometers 54—56° C. zerstört in 8—10 Std.	Directes Sonnenlicht: Nach 5 Stunden verliert es seine paralysirende Wirkung, aber produc. noch Oedeme. (Roux-Yersin.)	Directes Sonnenlicht: Nach zwei Wochen ist es zerstört. (Calmette.)	Schädlich.	Schädlich
Chemische Agentien	Zerstört: Von hypermangans. Kali; von Sublimat; von Silbernitrat; von Jod u. von Brom; von den Säuren und von den Alkalien; von Aseptol, v. Cresilol u. s. w.; von Gold- u. Platinchlorür; v. Phosphor-Wolframsäure. Widersteht dem Blei- und Kupferacetat, dem Calomel u. s. w. (Kitasato, Fermi und Pernossi.)	Empfindlich gegen Säuren. (Roux-Yersin.)	Zerstört: Von hypermansaurem Kali, von Sublimat, v. Goldchlorür, von den Säuren und von den Alkalien. (Norris Wolffenden, Calmette.)	Zerstört: Von hypermangansaur. Kali 5 Proc.; von Calciumchlorür 2 Proc. (Aron.)	Zerstört: Von hypern Kali, von Su limat, vo Silbernitra von Jod; v Brom, vo Säuren u Alkalien. (Mitchell-Reichert.)
Niederschlag	Bildet Niederschläge mit Ammoniumsulfat, Calciumsulfat und unvollkommen mit Aluminiumhydrat.	Schlägt nieder mit Calciumphosphat und nicht mit Aluminiumchlorür u. Ammoniak. (Roux-Yersin.)	Schlägt nicht nied. m. Calciumphosphat (!). Schlägt nieder m. Alkohol, Aeth., Tannin, Jod etc. (Calmette.)	Werden sich sehr wahrscheinlich verhalten wie das Gift der Naja tripud.	Werden sic sehr wahr scheinlich verhalten w das Gift de Naja tripu
Lösbarkeit	Lösbar in Wasser. Unlösbar in Alkohol, in Aether, Chloroform, Amylalkohol u. Benzol.	Lösbar in Wasser, unlösbar in Alkohol.	Lösbar in Wasser und in Glycerin. Unlösbar in Alkohol, Aether und Chloroform. (Calmette.)	Lösbar in Wasser; unlösbar in Alkohol, Aether u. Chloroform.	Lösbar in Wasser; un lösbar in Al kohol, Aeth u. Chlorofor
Filtrirung durch das Porcellanfilter	Filtrirt leicht schon bei einer Atmosphäre.	Filtrirt.	Filtrirt mässig b. 4 Atmosphären.	Wird sich wahrscheinl. verhalten wie das Gift der Crotalen und der Cora.	—

ftes und jener der anderen Gifte und der Enzyme (Fermi).

Ichthyotoxicum Mosso's	Gift des Tetrodon rubripes u. des T. inermis (Fugù)	Gift des Mytilus edulis	Vegetabilische Alkaloide: sehr stabile	Vegetabilische Alkaloide: wenig stabile	Enzyme
In Lösung: erstört bei 70° C. (U. Mosso.)	In Lösung: Widersteht der verlängerten Erhitzung. (Takahashi.)	In Lösung: Widersteht bei 110° durch 7 Min. (Salkowski.)	In Lösung: Ertragen Temperaturen über 150° C.	Das Aconitin ändert sich schon bei einer Temperatur unter 100° C.	In Lösung: Werden zerstört zw. 55—70° C. in 1 Std. Trocken: Widerstehen sie bei 130—150° C.
—	—	—	Widerstehen.	Nicotin, Conin, Sparteïn, Muscarin, Colin und Ergotin sind veränderl. (Flückiger.)	In Lösung nach 100 St. werd. viel. geschwächt, andere zerstört. Im trock. Zust. bewahren sie ihre Giftigkeit auch über 5 Mon. (Fermi.)
Zerstört: n den Säuren und n den Alkalien (Soda, lilauge, Ammoniak). Widersteht CO_2 und n neutralen Salzen. (U. Mosso.)	Widersteht der Wirkung der Säuren. (Takahashi.) Bewahrt seine Giftigkeit in Alkohol auch durch 6 Monate. (Knoch.)	Sensibel gegen kohlensaures Natron bei Hitze. Widersteht d. verdünnten Säuren. (Salkowski.)	Widerstehen der Wirkung der Alkalien und der concentrirten Säuren auch bei Hitze. Bilden Composita mit verschiedenen Metallen.	Das Aconitin ist sensibel gegen die Wirkung der Säuren u. der verdünnten Alkalien auch bei Kälte.	Das Trypsin wird zerstört: Von hypermangansaurem Kali, von Sublimat, von Silbernitrat, von den Säuren und von den verdünnten Alkalien, von Jod, von Aseptol, von Lysol, von mehreren metallischen Salzen. Das Pepsin wird zerstört: Durch Chromsäure, Pikrinsäure, hypermangansaures Kali, Barythydrat.
Schlägt nieder mit Ammoniaksulfat. (U. Mosso.)	Schlägt nicht nieder mit Blei- und mit Kupferacetat. (Takahashi.)	—	—	—	Schlagen nieder mit allen Substanzen, welche die Albuminoide niederschlagen. Eine Ausnahme würde das Pepsin machen.
Lösbar in Wasser, nlösbar in Alkohol. (A. Mosso.)	Lösbar in Wasser, unlösbar in Alkohol, Aether, Chloroform u. s. w.	Lösbar in Alkohol (!). (Salkowski.)	Die Alkaloide im freien Zustande sind unlösl. in Wasser u. lösl. in Aether, Chloroform, Amylalkohol etc., Substanz., in denen die neutral. Salze u. d. Alkal. derselb. unlösl. sind.		Löslich in Wasser und in Glycerin (!). Unlöslich in Alkohol, Aether u. s. w.
—	—	—	Filtriren leicht.		Filtriren alle mit Ausnahme einiger invertirenden Enzyme. (Aspergillus.)

Vergleichende Tabelle der Eigenthümlichkeiten des Tetan

Eigenschaften	Tetanusgift	Diphtheritisgift	Gift der Naja tripudians	Gift der Lachesis rhombeata	Gift der Crotal
Dialyse	Verhält sich z. Dialyse wie die Albuminoidsubstanzen u. d. Pepton (Fermi u. Pernossi).	Dialysirt n. Wassermann u. Roux-Yersin; nach Brieger u. Fränkel nicht.	Dialysirt langs. (Calmette).	Wird sich wahrscheinl. verhalten wie das Gift der Crotalen und der Cora.	Dialysir (Heiden schild).
Wirkung der Enzyme	Widersteht den proteolytischen Enzymen; wird zerstört v. Chlorwasserstoffsäure nicht von Pepsin (Fermi u. Pernossi).	Wird zerstört vom Magensaft.	Nach Gautier widersteht es 48 St. d. Magensaft; n. Calmette, entgegen Fayrer, wäre es in den Mund genommen unwirksam.	desgl.	—
Wirkung des Darms	Zerstört von den Darmwänden.	—	Unwirksam im Darme (Calmette).	desgl.	—
Absorbirungsschnelligkeit	Es wirkt nicht sichtbar vor 8—10 St.	Langsame Wirkung.	Schnelle Wirk.: kann in 15 Min. einen Menschen tödten u. in 1 Min. einen Vogel.	Tödtet in einigen Stunde aber auch nach mehrere Tagen.	
Kleinste Dosis	Die kleinste Dosis ist imponderabel.	Kleinste Dosis imponderabel.	Dosis imponderabel.	—	
Empfänglichkeit der verschiedenen Thiere	Maus und Meerschw. sind am empfindlichst.; die Kröten, Tritonen, Schildkröt. u. Schlang. sind unempfänglich (Fermi u. Pernossi), wie auch das Huhn.	Taube und Kaninchen sind empfänglich, wie auch d. Meerschweinchen. Maus u. Ratte sind fast immun.	Affen und Hunde sind viel empfindlicher als Frösche.	Alle Thiere sind mehr o weniger empfindlich mi Ausnahme der Schlange	
Wirkung auf den Organismus	Tetanus, Paralyse, Asphyxie	Oedema, respirator. Paralyse.	Wirkt auf das Rückenmark, erzeugt tetanische Contractionen u. Paralyse; irritirt die Schleimhäute.	Wirken ungefähr wie d Gift der Naja tripudian	
Chemische Natur nach verschiedenen Autoren	Toxalbumose (Brieger u. Fränkel). — Nucleoalbumin (Gamaleia). — Es ist kein Albuminoid (Brieger-Cohn). — Ist ein Albuminoid (Uschinsky).	Serumalbumin (Brieger u. Fränkel).	Ist keine Base (Gautier-Calmette). Ist ein Acidalbumin oder ein Pepton.	Wird sehr wahrscheinl. von derselben Natur sein wie das Gift der Naja und der Crotalen.	Ist keine Ba (Mitchell, Ar strong, Bru ton). Ist Globul. Ist Pept. oder Serumalbu (Mitchell-R chert).

ftes und jener anderer Gifte und der Enzyme (Fermi).

Ichthyotoxicum Mosso's	Gift des Tetrodon rubripes u. des T. inermis (Fugù)	Gift des Mytilus edulis	vegetabilische Alkaloide: sehr stabile	vegetabilische Alkaloide: wenig stabile	Enzyme
Dialysirt nicht (U. Mosso).	Dialysirt (Takahashi).	—	Dialysiren auch in natürlichem Zustande (Fermi u. Pernossi).		Dialysiren nicht.
Vird zerstört vom Iagensaft und von der Verwesung (U. Mosso),	Widersteht sehr gut dem Magensafte.	Widersteht dem Magensafte.	Widerstehen sehr gut.		Mit Ausnahme des Pepsin werden sie vom Magensaft zerstört (von Chlorwasserstoffsäure) (Fermi).
—	Nicht zerstört.	Nicht zerstört.	Nicht zerstört, vielleicht mit Ausnahme von einigen.		Nicht zerstört.
jicirt in die Jugul. ltet es in 1—5 Min. irkt gleichartig subtan injic. (A. Mosso). Die tödtliche Dosis trägt 0·5 ccm Serum (A. Mosso).	Tödtet in 8 bis 10 Min. oder in 2 Stunden (Sawtschenko).	Tödtet in 1 bis 5 M,; 1-2 ccm alkoholischer Extract tödtet ein Kaninchen (E. Salkowsky).	Schnelle Absorbirung; schnelle Wirkung. Die tödtlichen Dosis sind immer wägbar.		Subcutan injicirt sind einige nachweisbar in d. Organen n. einigen Stunden. Die Absorbirung des Pepsin scheint schneller zu geschehen, als jene des Trypsin.
nd und Kaninchen d empfindlicher als s Meerschweinchen, e Taube u. Frösche (A. Mosso).	Der Mensch und der Hund sind empfindlich.	Der Mensch, der Hund, das Kaninchen u. die Frösche sind empfindlich.	Mensch u. Hund sind am empfindlichsten. Die Vögel sind gegen das Morphium unempfänglich; die Tauben und Schnecken gegen das Atropin; der Esel gegen die Datura Stramonium.		—
Convulsionen, Parase, Asphyxie. Irritirt e Schleimhäute und mmt dem Blute die agulirende Eigensch. irkt wie das Gift d. hlangen (A. Mosso).	Wirkt wie Opium und wie Chloralhydrat.	—	Verschieden nach dem Alkaloid.		Giftig: Sahli, Bergmann, Angeres, Hildebrand u. s. w. Nicht giftig: Fermi.
Ist weder ein Salz, ch ein Pepton, denn s dialysirt nicht (!) s ist ein Serumalbum. (U. Mosso).	Ist keine Base (!)	—	Sind Basen. Viele sind krystallisirbar. Wenige sind amorph, flüssig oder gasartig.		Colloide Substanzen, welche sich den Albuminoiden nähern.

Das endosmotische Aequivalent des Peptons ist nach den Experimenten von Wittich[1] und auch von Maly entgegen älteren Untersuchungen (Funke) keineswegs dem des Albumin nachstehend. Wittich z. B. gelang es nicht einmal, mit Sicherheit das Pepton am 3. Tage in dem Dialysat nachzuweisen, und ich selber erhielt auch nach dem 4. Tage mit alkalischer Kupfersulfatlösung ein negatives Resultat, und erst am 5. und 6. Tage hatte ich die ersten Spuren von Biuret.

Andererseits wäre, falls das Pepton dialysirt hätte, auch das Tetanusgift zugleich mit demselben passirt: Wenn man in diesem Falle irrigerweise nicht annehmen wollte, dass das Tetanusgift weniger leicht als das Pepton diffundirt, was übrigens zu Gunsten der albuminoiden Natur des genannten Giftes sprechen würde, und was die Finalconclusion von Brieger und Cohn: „Das specifische Tetanusgift ist kein eigentlicher Eiweissstoff" — in's Gedränge bringt.

Aus der von denselben Autoren beobachteten Thatsache, dass das Pepton nach 7 Tagen in der Cultur des Tetanusbacillus sich verringerte, schloss man ohne Weiteres, dass die Erzeugung des Giftes auf Kosten des Peptons geschieht: „Es beweist dies, dass die Giftbildung auf Kosten des Peptons vor sich geht."

Nun ist es klar, dass die oben citirte Thatsache nicht direct zu dieser Conclusion führen kann. In der That auf Kosten des Albumins und des Peptons setzt man nicht nur die Erzeugung des Toxins (die noch zu beweisen), sondern auch jene des Protoplasmas (Vermehrung der Mikroben), jene der Pigmente, der Enzyme; ferner die Bewegung des Protoplasmas und die Arbeit der Zersetzung und Synthese desselben. Wenn Brieger und Cohn dieselbe Untersuchung auf Culturen des Pseudotetanus-Bacillus ausgedehnt hätten, der kein Gift erzeugt, so würden sie nach 7 Tagen ungefähr dieselbe Verminderung des Peptons gefunden haben.

Andererseits gelang Uschinsky[3] die Erzeugung des Giftes auf durchaus pepton- und eiweissfreien Substraten. (C. Fermi.)

---

[1] V. Wittich, Ueber die Diffusibilität der Peptone. *Berliner klin. Wochenschrift.* Nr. 37.

[2] R. Maly, Ueber die chemische Zusammensetzung und die physiologische Bedeutung der Peptone. *Pfluge's Archiv.* Bd. IX. S. 585.

[3] A. a. O.

[Aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Moskau.]

Ueber zwei Buttersäure producirende Bakterienarten.

Von

Dr. **W. Kedrowski.**

Aus zwei Gemischen, welche behufs Erzeugung von Buttersäuregährung hergestellt worden waren, habe ich zwei Arten von anaëroben Bakterien isolirt, über welche ich bereits jetzt einige Worte als vorläufige Mittheilung sagen möchte.

Nr. 1. Die Mischung wurde nach einer der gebräuchlichen Methoden hergestellt, wie sie in der Chemie zur Erlangung der Buttersäure empfohlen werden. Es wurden 300 grm Rohrzucker mit 1·5 grm Weinsäure in 1·3 Liter kochenden Wassers aufgelöst. Nachdem die Lösung einige Zeit bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurden gegen 12 grm fauligen Käses und ranziger Rahmbutter hinzugefügt, vermengt mit 400 ccm gesäuerter Milch und 150 grm fein gestossener käuflicher Kreide.[1] Die Mischung wurde in den Thermostat gestellt und von Zeit zu Zeit geschüttelt. Nach 3 bis 4 Wochen wurde mit sterilisirter Pipette ein wenig von der Mischung vom Boden des Gefässes entnommen und auf gewöhnliche sterilisirte Fleischpeptonbouillon übertragen. Durch einen Wasserstoffstrahl wurde der Sauerstoff aus der Bouillon verdrängt und das Gefäss mit der inficirten, sauerstofffreien Nährflüssigkeit in den Thermostat gestellt (37° bis 39°). Am 3. bis 4. Tage waren in der Bouillon gemischte Culturen von einigen Arten stäbchenförmiger Bakterien nachzuweisen, von denen eine Art durch ihre Form und ihre Sporen besondere Aufmerksamkeit auf sich lenkt. Um diese Species zu isoliren, verfahre ich folgendermassen:

[1] Die Zusammensetzung der Mischung ist dem *Lehrbuch der organischen Chemie* von Prof. Alexejew entnommen. (Kiew 1884.) Die Quantität der Ingredientien ist 10mal kleiner genommen.

Nach dem Vorgange von Kitasato[1] hielt ich die inficirte Bouillon 10 Minuten lang bei einer Temperatur von 79° bis 81°, und bereitete sodann auf gewöhnliche Weise gelatinöse Anaërobenplatten; auf denselben entwickelten sich einige isolirte Colonieen, welche sich bei der Untersuchung als völlig identisch erwiesen und auch ein und dieselbe Bakterienart enthielten. Der auf diese Weise isolirte Mikroorganismus besitzt folgende Eigenschaften:

Er stellt ein schlankes, mitunter leicht gebogenes Stäbchen dar, von dessen Grösse die nachstehende Zeichnung eine Vorstellung giebt (Fig. 1).

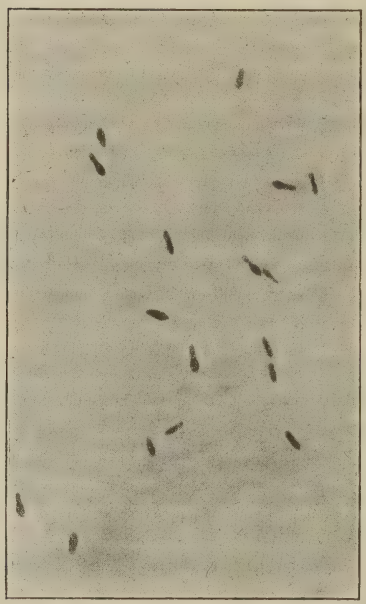


Fig. 1.

In Culturen, welche bei hoher Temperatur gezüchtet sind, zeigt er schnelle schlangenförmige Bewegung. In flüssigen Nährmedien (Bouillon, Milch, Stärkelösung) wächst er nur dann, wenn der Sauerstoff daraus entfernt und der Luftzutritt verhindert ist. In Gelatine und Agar-Agar beginnt das Wachsthum stets in den tiefen Schichten (am Einstich), und kann erst später die Oberfläche erreichen. Auf den Platten wächst er nur bei Abwesenheit atmosphärischen Sauerstoffes, und — soviel ich beobachten konnte — sind die Colonieen niemals an der Oberfläche gelagert, sondern stets in tieferen Schichten des Nährmediums. Auf Gelatineplatten (mit $1^1/_2$ Procent Gehalt von Traubenzucker) bemerkte ich zunächst (am 3. bis 4. Tage) ein kleines, zartes, perlmutterfarbiges Bläschen mit scharf begrenzten Contouren, welches bei schwacher Vergrösserung aus einem blassgelben, unregelmässig geformten, kleinen centralen Fleck und einer verflüssigten Peripherie bestand. Bei seinem weiteren Wachsthum vergrösserte sich das Bläschen langsam und gleichmässig nach allen Richtungen, ohne dabei die scharf umschriebene Kugelform zu verlieren, und erreichte allmählich die freie Oberfläche der Gelatine, diese letztere verflüssigend. Das Wachsthum längs dem Einstich — in Zuckergelatine ($1^1/_2$ Procent) oder gewöhnlicher Gelatine — zeichnet sich durch denselben Charakter

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. VII. S. 225.

aus. Wenn hierbei die Zahl der hineingebrachten Keime nicht gross ist, so zeigen sich am 4. bis 5. Tage längs dem Einstich einige vereinzelte Bläschen von demselben Aussehen, wie die oben beschriebenen; dieselben werden allmählich grösser, fliessen zusammen, und stellen dann (en face betrachtet) einen zarten, zierlichen Streifen dar mit scharf umschriebenen Rändern, deren symmetrische Einbuchtungen als Reste der früheren Scheidewände zwischen den einzelnen kugelförmigen Colonieen übrig geblieben sind. Ist hingegen die Menge des eingeimpften Materiales eine grosse, so erscheint gleichzeitig längs dem ganzen Einstich, 1 bis 2 cm unter der Oberfläche beginnend, ein verflüssigter Streifen, oder richtiger eine kleine Säule, die übrigens nicht die gleiche Dicke in ihrer ganzen Länge besitzt. Die Verflüssigung schreitet langsam vorwärts, erreicht die Oberfläche, und dann wird die ganze Gelatine flüssig, ohne dabei ihre Durchsichtigkeit einzubüssen. Ein geringer Theil der Bakterien bleibt suspendirt im verflüssigten Medium, während ihre Hauptmasse, längs dem Stich angeordnet, sich zu einer zähen, undurchsichtigen, farblosen Substanz verbindet, die sich dann langsam auf den Boden des Gefässes senkt. In 8 procentiger Gelatine[1] erscheinen die Colonieen zunächst in Gestalt zarter, undeutlich begrenzter, strahlenförmiger Bildungen, welche bei schwacher Vergrösserung wiederum aus einem centralen, schwachgelblichen Fleckchen bestehen, welches eine Reihe feiner Fäden zur Peripherie aussendet. Die gewöhnliche Verflüssigung des Mediums findet auch hier sehr frühzeitig statt. In allen diesen Fällen producirt die Cultur eine mässige Menge von Gasen, welche sich in Gestalt von Bläschen im oberen Theile des verflüssigten Raumes ansammeln, so lange derselbe noch vor Berührung mit der Luft durch eine unveränderte Schicht des Nährmediums geschützt ist. Unterliegt auch diese Schicht der Verflüssigung, dann dringen die Gase nach aussen und verbreiten einen recht unangenehmen Geruch.

Auf Agar-Plättchen (die $1^1/_2$ Procent Zucker enthalten) zeigen sich bei 37° bis 38° die Colonieen schon am zweiten Tage in Gestalt von grau-weisslichen, runden oder linsenförmigen Bildungen, bisweilen auch von ganz unregelmässiger Form — bald scharf begrenzt, bald mit unregelmässig gelappten, verwischten Contouren. Bei schwacher Vergrösserung erscheinen die Colonieen als dunkle, schwarzbraune Flecke, von denen die einen scharf begrenzt sind, die anderen — älteren — von ihrer gesammten Peripherie aus eine Reihe feiner Fäden entsandten, welche sich netzförmig unter einander verflechten. Ihr Wachsthum ist von reichlicher Entwickelung stinkender Gase begleitet, wobei zahlreiche Spalten im Nährmedium entstehen.

[1] Wo der Procentgehalt der Gelatine und des Agar-Agar nicht angegeben ist, sind 10 Procent für die erstere und 1 Procent für das letztere vorauszusetzen.

Die Gase, die sich am Boden des Gefässes in grosser Menge ansammeln, heben oft die Platte des Substrates selbst empor. Längs dem Stich erscheint bei 37° bis 38° bereits nach einigen Stunden ein schmaler Streifen, welcher wie gewöhnlich von den tiefen Schichten aus wächst. Ungefähr nach 36 bis 48 Stunden erhebt sich der Streifen fast bis zur Oberfläche des Nährmediums und beginnt gleichzeitig schnell in die Breite zu wachsen, indem er in seiner ganzen Länge eine grosse Anzahl von compacten Fortsätzen aussendet, die ihrerseits wiederum durch zahlreiche sich verzweigende und verflechtende feine Fäden mit einander verbunden sind. Die Ausscheidung der Gase ist auch hier mit Spaltenbildung im Nährmedium verbunden. Auf der schrägen Oberfläche des Agar-Agar (der gewöhnlichen) wächst der Bacillus nur bei Ausschluss von Sauerstoff. Doch auch hier bewahrt er seine Eigenthümlichkeit, die ich bereits bei den Plattenculturen constatirte, nicht der freien Oberfläche des Nährmediums entlang, sondern in seinen tieferen Schichten zu wachsen. Längs den Streifen treten mehrere vereinzelte Colonieen auf, welche sogleich in die Tiefe des Nährmediums hineinwachsen, indem sie sich unter der Oberfläche in Gestalt grau-weisslicher Linsen entwickeln, welche an ihrer ganzen Peripherie mit lappigen Fortsätzen versehen waren. Auf Kartoffel wurde überhaupt nur ein Mal geimpft (selbstverständlich mit Ausschluss von Sauerstoff). In der Mitte des Stückes entstanden dabei zwei conische, graue, feuchte Erhabenheiten, von nicht mehr als Stecknadelkopfgrösse. Bouillon (gewöhnliche) wird bei 37° bis 38° bald trübe, hellt sich aber nach einiger Zeit wieder auf, und am Boden bildet sich ein Satz, der aus Bakterien, Sporen und Zerfallsproducten besteht.

Der Bacillus erzeugt leicht Sporen. In Bouillon und Agarculturen ist dieser Process schon am Anfange des dritten Tages zu bemerken. Dabei erfährt der Bacillus eine Reihe von Veränderungen, die in hohem Maasse an die von Prazmowski[1] bei dem Bacterium der Buttersäuregährung beobachteten erinnern. Kurze Zeit vor der Sporenbildung beginnt das Stäbchen anzuschwellen, und wird um $1^1/_2$ bis 2 Mal grösser, als es ursprünglich war. Das Protoplasma verdichtet sich an einer Stelle zu einem Fleck, der an seinem stärkeren Glanze zu erkennen ist (auf der Zeichnung erscheinen diese Stellen dunkler); aus diesen Flecken entstehen später die Sporen. Die Endform der in dieser Weise veränderten Spore ist mannigfaltig, wie das auch auf der Zeichnung zu sehen ist. Manchmal bläht sich das Stäbchen am Meisten in der Mitte auf, und spitzt sich an den Enden zu, so dass sie an die Gestalt eines Kahnes, eines Wasser-

[1] *Untersuchungen über die Entwickelungsgeschichte und Formentwickelung einiger Bakterienarten.* Leipzig 1880.

schiffchens, einer Spindel erinnert. Die Spore sitzt in diesen Fällen entweder in der Mitte oder — häufiger — näher zu einem der Pole, so dass das Maximum der Anschwellung nicht dem Sitz der Spore entspricht. Dasselbe ist auch auf den Prazmowski'schen Zeichnungen zu sehen. Ein anderes Mal schwillt das Stäbchen am Pole am stärksten, wo dann stets auch die Spore sich befindet. Es resultirt dann die Form einer Kaulquappe, nach der Terminologie desselben Autors. Das sind die beiden wesentlichsten Varietäten; Uebergangsformen trifft man viel seltener. Am bequemsten ist es, das geschilderte Bild im hängenden Tropfen zu beobachten, der aus einer gewöhnlichen Bouilloncultur genommen ist. In gefärbten Präparaten ist durch den Einfluss der Bearbeitung die Form des Stäbchen nicht so schön und deutlich zu sehen. Die besten Präparate erhielt ich, wenn ich, nach dem Vorgange von Prosector M. N. Nikiforow, den eintrocknenden Tropfen mit 1 Procent Osmiumsäure fixirte und dann ohne Durchglühung der gewöhnlichen Färbung unterzog. Die Sporen färben sich gut mit Ziel'schem Fuchsin bei Erwärmung im Laufe von 5 bis 10 Minuten. Nach Entfärbung eines solchen Präparates in $2^1/_2$procentiger Schwefelsäure und Versenkung in schwache Methylenblaulösung[1] erhielt ich mehrmals prachtvolle Differentialfärbung der Bacillen und Sporen.

Durch die eben beschriebenen eigenartigen Formveränderungen in gewissem Stadium zeigt, wie ich bereits erwähnte, der von mir isolirte Bacillus grosse Aehnlichkeit mit dem Bacterium der Buttersäuregährung, welches zuerst Pasteur[2] in gährenden Substanzen gefunden und später Prazmowski[3] sehr ausführlich in morphologischer Hinsicht untersucht hat. Von dieser Aehnlichkeit konnte ich mich noch mehr überzeugen, als ich die Veränderungen studirte, welche der soeben beschriebene Bacillus in der Milch hervorruft. Meine Versuche machte ich folgendermassen: Milch wurde in gewöhnliche Probirgefässe oder kleine vorher sterilisirte Kolben gegossen und im Koch'schen Dampfsterilisirapparat drei Tage hindurch je 15 Minuten und schliesslich, am vierten Tage, 30 Minuten lang desinficirt. Einige Gefässe wurden darauf mit einer Reincultur des isolirten Mikroorganismus inficirt, der Sauerstoff daraus mittels eines Wasserstoffstromes, der direct durch das inficirte Material geleitet wurde, verdrängt — sowohl der athmosphärische als der in der Milch gelöste

[1] Vgl. *Lehrbuch der mikroskopischen Technik* von M. Nikiforow. S. 131. (Russisch.)

[2] *Comptes rendus.* T. LII.

[3] Dieser Mikroorganismus trägt verschiedene Benennungen. Pasteur nennt ihn „Vibrion butyrique", Prazmowski „Clostridium butyricum", van Tieghem „Bacillus amylobacter" u. s. w. Vgl. bei Prazmowski, a. a. O.

Sauerstoff — und hierauf die Gefässe bei 37 bis 38° in den Thermostat gestellt. Unter analogen Bedingungen wurde auch ein Controlgefäss aufgestellt, woraus auf die gleiche Weise der O entfernt wurde.[1] Das Wachsthum des isolirten dargestellten Stäbchens in dem so vorbereiteten Medium wird schon am zweiten Tage bemerkbar, und äussert sich dadurch, dass die Milch zu einer dicklichen, schwer aufschiessenden Masse gerinnt, über welcher sich eine Schicht durchsichtiger, leicht gelblicher Flüssigkeit absondert. Die geronnene Masse wird allmählich immer dichter und setzt sich in Gestalt von Caseïnklumpen und Flocken zu Boden, während die Flüssigkeitsschicht dicker wird. Die Caseïngerinnsel ihrerseits lösen sich langsam auf, und gegen Ende der zweiten Woche besteht die Milch aus einer durchsichtigen Flüssigkeit, auf derem Grunde sich die Reste des Caseïns und die Zerfallsproducte ansammeln. Die Flüssigkeit ist von saurer Reaction und unangenehmem Geruch. Der ganze Process ist von erheblicher Ausscheidung von Gasen begleitet, welche in Gestalt von Bläschen sich vom Boden des Gefässes erheben.[2] Nach zwei Wochen filtrirte ich die in dieser Weise zersetzte Milch, behandelte das Filtrat mit verdünnter H_2SO_4 (1 : 2 Wasser) und destillirte sie über einer freien Flamme. Als Destillat ergab sich eine farblose Flüssigkeit mit äusserst scharfem Geruch nach altem Käse. In der Voraussetzung, dass in dem Destillate unter Anderem auch freie Buttersäure enthalten sein müsse, bearbeitete ich es mit Aetzbaryt, wovon der Ueberschuss mittels Durchleitung von CO_2 und Erwärmung in eine unlösliche Verbindung übergeführt und abfiltrirt wurde. Indem ich sodann das Filtrat auf dem Wasserbade zum Trocknen verdampfte und den Rest der H_2SO_4 zerlegte, erhielt ich eine Verbindung, welche sehr scharf riecht, sehr ähnlich dem Geruch des acid. butyricum purissimum.[3] Eine genauere Analyse des Destillates ist mir aus verschiedenen Gründen bisher nicht gelungen.

Der Prazmowski'sche Bacillus war bisher in Reinculturen auf festen Nährmedien noch nicht dargestellt, und Alles, was wir von ihm wissen,

---

[1] Es sei gleich hier bemerkt, dass bei allen meinen Beobachtungen die Controlgefässe keinerlei Veränderungen aufwiesen.

[2] Meine ersten Beobachtungen machte ich an einer keineswegs frischen und vielfach umgeimpften Cultur. Bei den späteren Beobachtungen, wo noch ältere Culturen benutzt wurden, ging die Zersetzung der Milch viel langsamer vor sich. Es ist daher anzunehmen, dass unter dem Einfluss frischer Culturen die genannten Veränderungen in der Milch schneller und energischer vor sich gehen werden.

[3] Bei dieser Methode der Bearbeitung wurde die Buttersäure in die lösliche Barytverbindung übergeführt, welche von dem unlöslichen kohlensauren Baryum durch Filtration befreit wurde. Mit Schwefelsäure zersetzte sich das buttersaure Baryum, wobei schwefelsaures Baryum und freie Buttersäure gebildet wurde. Vgl. *diese Zeitschrift*, Bd. XI, S. 428 (S. Botkin, Ueber einen Bacillus butyricus).

wurde zu einer Zeit erforscht, wo die heute gebräuchlichen Isolirungsmethoden der Bakterien noch nicht bekannt waren. Zwar erhielt Liborius schon im Jahre 1886 die Reincultur eines Mikroorganismus, welcher seinen morphologischen Eigenschaften nach dem Bacterium der Buttersäuregährung sehr nahe steht,[1] allein erstens sind diese Eigenschaften damals vom Autor nicht genügend vollständig beschrieben worden, und zweitens begnügte sich der Autor in Betreff der Lebensthätigkeit seines Bacillus mit einer flüchtigen Bemerkung, dass er die Fähigkeit besitzt, einige Substrate zu zersetzen, wobei flüchtige Fettsäure und darunter hauptsächlich Buttersäure gebildet werde. Uebrigens besteht auch der Autor selbst nicht auf der vollen Identität seines Bacillus mit dem Bacterium Prazmowski's und benennt ihn zum Unterschiede von letzterem mit einem besonderen Namen (Clostridium foetidum). Der von mir dargestellte Bacillus mit seiner Fähigkeit, sehr früh die Gelatine zu verflüssigen, erinnert an den Liborius'schen Bacillus. Die Cultur des letzteren auf Agarplatten entspricht aber, nach einigen vom Verfasser seiner Arbeit beigegebenen Zeichnungen zu urtheilen, keineswegs der gleichen Cultur meines Stäbchens. Zum Vergleich verweise ich auf die Liborius'schen Originalzeichnungen, und um eine klare Vorstellung von der Form der Plattencultur (auf Agar) meines Bacteriums zu geben, weise ich auf die photographische Darstellung einer ebensolchen Colonie eines Mikroorganismus hin, welchen S. Botkin[2] beschrieben hat.

Nr. 2. Die Mischung wurde in folgender Weise zusammengestellt. Circa $^1/_4$ Liter einer schwachen Milchsäurelösung wurde bei Siedetemperatur mit käuflicher Kreide gesättigt und in die so entstandene Lösung von milchsaurem Kalk (mit Ueberschuss von Kalk am Boden) eine geringe Menge fauliger Käsemilch und ranziger Sahnebutter geworfen. Die Mischung wurde im Kolben bei 37 bis 39° in den Thermostat gestellt; nach 3 bis 4 Wochen wurde sie einer bakteriologischen Untersuchung unterzogen, wobei ich genau so verfuhr, wie mit Nr. 1. Hierbei wurde ein Bacterium isolirt, welches folgende unterscheidenden Merkmale besitzt:

Es ist ein ziemlich dickes, gerades oder leicht gekrümmtes Stäbchen, welches ebenso wie das vorher beschriebene alle Eigenschaften eines streng anaëroben Bacteriums besitzt. Die Gelatinecultur — in Platten und längs dem Einstich — giebt genau dasselbe Bild, welches oben für das Stäbchen

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. I. S. 160.

[2] Im Jahre 1892 stellte Botkin aus Milch ein anaërobes Stäbchen dar, und nannte es „echter Bacillus butyricus". Die Agarplattencultur dieses Bacillus, deren photographisches Bild der Arbeit beigegeben ist, hat sehr viel Aehnlichkeit mit der gleichen Cultur meines Bacillus. In morphologischer Hinsicht besteht zwischen beiden Bakterien ein wesentlicher Unterschied. *Diese Zeitschrift.* Bd. XI. S. 421.

Nr. 1 beschrieben wurde. Sie unterscheidet sich nur durch ihr erheblich schnelleres Wachsthum. Zuerst in Gestalt eines zarten, matt-silberglänzenden Bläschens auftretend, beginnt die Colonie — meist am 3. Tage — schnell unter den Augen des Beobachters zu wachsen und erreicht in 2 bis 3 Tagen fast die Oberfläche, bleibt dabei jedoch von der äusseren Luft durch eine dünne, noch nicht verflüssigte Schicht des Nährmediums getrennt. Das Wachsthum ist von Gasproduction begleitet; die Gase sammeln sich in Gestalt von Bläschen an der Peripherie der verflüssigten Partie in deren oberem Theile an. Mit der Zeit werden natürlich auch die letzten Reste der Nährsubstanz verflüssigt, und die Cultur kommt in unmittelbare Berührung mit der Luft. Die Gelatine nimmt wieder ihr früheres durchsichtiges Aussehen an und zu Boden senkt sich ein Absatz, bestehend aus Bakterien, Sporen und Zerfallsproducten. — In 8 Procent Gelatine haben die Colonieen zunächst das Aussehen ebensolcher strahliger Gebilde, wie das bei dem Bacillus Nr. 1 beobachtet wurde. Auf Agarplatten (mit $1^1/_2$ Procent Zuckergehalt) zeigen die Colonieen (bei 37 bis 38° am 2. Tage) die Form von Häufchen mit unregelmässiger Sternform, in Folge von Bildung von 3, 4 bis 5 Fortsätzen, die bald mehr compact, bald ganz zart sind. Bei schwacher Vergrösserung erscheinen die Häufchen gekörnt, und erinnern durch ihr Aussehen sehr an die Zeichnung einer auf derselben Nährsubstanz gezüchteten Colonie eines anaëroben Mikroorganismus, welchen Lüderitz aus der Oedemflüssigkeit von Mäusen und Meerschweinchen (nach subcutaner Injection von Gartenerde) dargestellt und „Bacillus liquefaciens magnus“ genannt hat.[1]

Die reichliche Gasausscheidung mit üblem Geruch ist auch hier von denselben Erscheinungen begleitet, wie sie bei der Beschreibung des vorigen Bacillus angeführt wurden. Das Wachsthum längs dem Einstich bietet nichts Charakteristisches dar. Zum Unterschied vom Bacterium Nr. 1 bleibt der längs dem Einstich erscheinende Streifen die ganze Zeit hindurch sehr schmal, zeigt gar kein Bestreben sich weiter auszubreiten und beschränkt sich auf kleine Anschwellungen an der Peripherie. Von Interesse dürfte noch der Umstand sein, dass bei den ersten Impfungen das Wachsthum der Cultur, welches gewöhnlich in den tiefen Schichten beginnt, bereits am 2. Tage fast die Oberfläche erreicht, während es bei den ferneren Ueberimpfungen gewöhnlich in einer Entfernung von 1 bis $1^1/_2$ cm von der Oberfläche stillsteht. Auf der abgeneigten Fläche des gewöhnlichen Agar-Agar gelang es mir bei dreimaligem Versuche nicht, selbst bei Abwesenheit von atmosphärischem Sauerstoff eine Cultur zu erzielen. Auf der Kartoffel ist das Wachsthum schwach und kaum zu

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. V. S. 146.

bemerken (nur zweimal wurden Beobachtungen gemacht). Die Mitte des Stückes — die Einstichstelle — erscheint bei schräger Beleuchtung trocken, im Gegensatz zu den Rändern, welche deutlich feucht bleiben. Das Wachsthum auf Bouillon (gewöhnlicher oder $1^1/_2$ Procent Zucker enthaltender) unterscheidet sich in nichts von dem Wachsthum des vorigen Bacteriums.

Das Stäbchen ist beweglich, doch zeigt es diese Eigenschaft nicht immer in gleichem Maasse. In der Agarcultur ist es mir entsprechend dem schwachen Wachsthum des Bacillus kein einziges Mal gelungen, diese Bewegung zu beobachten. In Bouilloncultur, die bei der Temperatur des Thermostates gezüchtet und darauf 1 bis 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen wurde, konnte ich mitunter beobachten, wie einzelne Individuen schnelle Bewegung ausführten, und bald im Gesichtsfeld auftraten, bald daraus verschwanden. Allein die Mehrzahl der Bacillen ist in diesem Substrat der Möglichkeit einer so schnellen Bewegung beraubt. Zwar fällt auf den ersten Blick ihr lebendiges Getriebe in die Augen, wie sie bald dahin, bald dorthin ziehen, doch es bedarf andauernder Beobachtung, wenn man abwarten will, dass dieses oder jenes Stäbchen aus dem Gesichtskreis verschwinde. Am leichtesten ist die Bewegung der Bacillen in junger Gelatinecultur zu constatiren, wenn die Verflüssigung noch nicht die Oberfläche des Nährmediums erreicht hat, sondern von Berührung mit der Luft durch eine Schicht fester Substanz geschützt ist. Dann kann man in einem auf gewöhnliche Weise zubereiteten hängenden Tropfen (ohne Cautele gegen den Einfluss des atmosphärischen Sauerstoffs) ein ziemlich eigenartiges Bild beobachten. Die einen Bacillen schwimmen gleichmässig über das Gesichtsfeld, schlangenförmig sich windend, andere drehen sich schnell um die Queraxe (purzeln), noch andere bewegen sich um die Längsaxe in schrauben- oder keilförmiger Linie u. s. w.

In einigen Nährmedien producirt der Bacillus Sporen. In gewöhnlicher Gelatine äussert derselbe diese Thätigkeit bereits am 4. bis 5. Tage bei Zimmertemperatur. Doch am allerfrühesten (am 2. bis 3. Tage) beobachtete ich das Auftreten dieses Processes in Bouilloncultur bei der Temperatur des Thermostates. Die Sporen befinden sich entweder in der Mitte, oder näher zu einem der Pole des Stäbchens. Sie sind selten rund, öfter oval, am häufigsten aber haben sie die Form eines Stäbchens mit abgerundeten Enden. Erhebliche Veränderungen in der Configuration des Stäbchens konnte ich vor der Sporenbildung nicht beobachten — der Bacillus behält seine frühere Grösse und Form. In dem aus junger Cultur bereiteten hängenden Tropfen ist der Durchmesser der Spore entweder nur sehr wenig oder garnicht grösser als der Durchmesser des Bacillus selbst, auf gefärbten Präparaten dagegen (einfache und doppelte Färbung) tritt

der genannte Unterschied manchmal sehr auffällig hervor. Mit dem weiteren Wachsthum der Cultur nehmen die Sporen erheblich an Umfang zu, und blähen das Stäbchen an der Stelle auf, wo sie sich etablirt haben. Das Stäbchen selbst behält dabei entweder seine gewöhnliche Dicke, oder bläht sich nach allen Richtungen auf, rundet sich an den Enden ab und bekommt so die Form eines sehr grossen Ovoids (Fig. 2). Mitunter besteht der gesammte Inhalt eines solchen aufgeblähten Bacillus aus einem grossen, ovalen, stark glänzenden Körper — der Spore, und einem sie umgebenden dünnen Ringe erhalten gebliebenen Protoplasmas, welche sich mit den gewöhnlichen Anilinfarben gut färbt. Daneben findet man in älteren Culturen hier und da auch entstellte aufgeblähte Bacillen, welche sich ganz blass oder auch gar nicht mit Anilinfarben färben (Involutionsformen).

Fig. 2.

In seiner Fähigkeit, schnell Gelatine zu verflüssigen, in der Zeichnung der Colonieen auf Agarplatten und in seinen morphologischen Eigenschaften ist dieser Bacillus dem oben erwähnten Lüderitz'schen Bacillus liquefaciens magnus" sehr ähnlich.

Die Veränderungen, welche dieser Bacillus in der Milch hervorruft, gleichen in hohem Maasse denjenigen, welche oben für das vorhergehende Bacterium (Nr. 1) beschrieben wurden. Der einzige Unterschied besteht darin, dass die Zersetzung der Milch, unter sonst gleichen Bedingungen, in dem einen Falle (Nr. 2) etwas langsamer eintritt und noch langsamer fortschreitet. Durch Filtration der veränderten Milch und Destillation des Filtrates, über der freien Flamme, nach Behandlung mit verdünnter (1:2) H_2SO_4 erhielt ich eine farblose Flüssigkeit mit demselben Geruch nach altem, ein wenig verdorbenem Käse, wie wir es bei gleichen Bedingungen in Nr. 1 sahen. Als ich das Filtrat der weiteren Bearbeitung unterzog, wie sie bei Nr. 1 beschrieben wurde, erhielt ich eine Verbindung, welche den scharfen Geruch von Acit. butyric. puriss. besitzt. Daraus zog ich den Schluss, dass die Zersetzungsproducte bei beiden Bakterien — wenigstens in ihren Haupttheilen — völlig gleich sind.

Bei meiner Arbeit über die Cultivirung anaërober Bakterien benutzte ich zur Entfernung des O stets den H-Strahl. Bei flüssigen Nährmedien wandte ich mit grossem Vortheil die Fränkel'sche Methode[1] an. Dieselbe benutzte ich auch mehrmals bei festen Nährsubstraten (natürlich wenn sie sich schon im flüssigen Zustande befanden), doch bereits zu einer Zeit, wo ich es mit Reinculturen zu thun hatte. — Zur Isolirung von Bakterien auf Platten bediente ich mich Anfangs der Methode von Kitasato.[2] Doch alsbald musste ich mich überzeugen, dass sein Apparat eine gar zu vorsichtige und mühsame Behandlung erfordert und dadurch die Arbeit sehr aufhält (gesonderte Sterilisation der gläsernen und Kautschuk-Bestandtheile, genaue Regulirung der Unterlage, leichtes Herabgleiten der abgekühlten Platte, besonders von Agar-Agar u. s. w.). Doch der Hauptnachtheil des Apparates besteht in der Schwierigkeit, die Colonie aus demselben herauszufangen.

Aus diesem Grunde ging ich sehr bald zu den Schalen von Gabritschewsky[3] über, welche der Erfinder selbst so liebenswürdig war, mir zur Verfügung zu stellen. Die Vorzüge der „Schälchen" im Vergleich mit dem Apparate Kitasato's sind in vielen Hinsichten sehr wesentlich, und gerade mit ihrer Hülfe gelang es mir, den unter Nr. 2 beschriebenen Bacillus darzustellen. Seine Nachtheile bestehen darin, dass 1. dass Arbeiten mit ihnen wiederum erhebliche Mühe macht (es ist sehr schwierig, die Rinnen ganz trocken abzureiben, die Unterlage muss sehr sorgfältig regulirt werden, vor dem Durchströmen mit H muss das Substrat erkalten u. s. w.); 2. in denselben findet nur eine relativ geringe Menge des Substrates Platz, welches in dünner Schicht den Boden bedeckt, während anaërobe Bakterien besser in den tiefen Schichten der Nährsubstanz fortkommen. Deshalb zog ich es vor, die gewöhnlichen Schälchen von Petri zu benutzen, indem ich jede einzeln in ein besonderes, mit H gefülltes Gefäss that. Zu diesem Zweck nahm ich einige Schälchen mit gut geschliffenen Deckeln,[4] bohrte durch jedes derselben zwei einander gegenüberliegende, runde, beliebig grosse Oeffnungen, machte eben solche Oeffnungen an der entsprechenden Stelle des Deckels — und der Apparat war fertig. (Fig. 3.) Ich verfahre mit ihm nun folgendermassen: Die Sterilisation geschieht auf gewöhnliche Weise, wobei behufs freier Luftcirculation die Oeffnungen des Deckels genau mit denen der Schale correspondiren müssen. Beim Herausnehmen aus dem Sterilisations-

[1] *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde.* Bd. III.
[2] *Diese Zeitschrift.* Bd. VII. S. 225.
[3] *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde.* Bd. VII. S. 249.
[4] Man nimmt besser solche Schalen, welche an den Rändern keine Rinnen haben.

schrank wird der Deckel leicht gedreht, so dass die Oeffnungen nun nicht mehr correspondiren und die directe Luftcirculation aufgehoben ist. Der Deckel wird nun abgenommen und die geschliffenen Ränder mit Vaselin bestrichen. Die geöffnete Schale wird, damit nicht Keime aus der Luft hineingerathen, inzwischen unter eine Glasglocke gestellt. Nach dem Bestreichen kann man den Apparat beliebig entweder mit dem Deckel bedecken (nicht zu fest), oder offen unter der Glocke stehen lassen. Von dem Petri'schen Schälchen, in welches unmittelbar vorher erst die auf übliche Weise inficirte Nährsubstanz hineingebracht ist, wird die obere Hälfte abgenommen, die untere mit einer ausgeglühten Pincette an der Wand gefasst und schnell in den vorbereiteten Apparat gebracht, welcher sofort mittels einer der Oeffnungen mit dem Kipp'schen Apparat für Wasserstoffgewinnung in Verbindung gesetzt wird. Zum Herausfangen

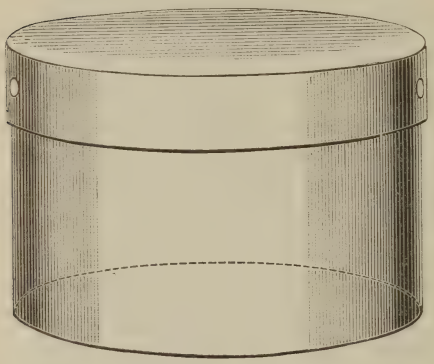


Fig. 3.

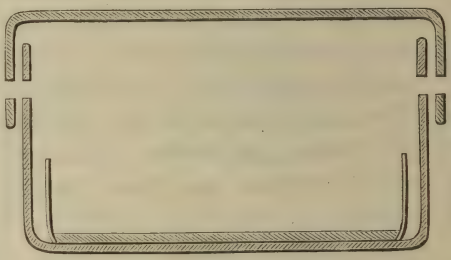


Fig. 3a (Durchschnitt).

der Colonieen, wenn sie schon eine gewisse Grösse erreicht haben, wird der Apparat geöffnet, die Petri'sche Schale wird schnell mit einer ausgeglühten Pincette herausgenommen und sofort mit der oberen Hälfte bedeckt, welche bis dahin beständig an reinem Orte mit dem Boden nach aufwärts (d. h. in ihrer gewöhnlichen Lage) aufbewahrt werden muss. Es resultirt ein Petri'sches Schälchen in seiner gewöhnlichen Gestalt. Will man das Wachsthum der Colonieen weiter beobachten, so wird das Petri'sche Schälchen abermals in den Apparat übertragen, durch denselben H durchgeleitet u. s. w.

Die Idee des Apparates ist keineswegs neu, doch in der Gestalt, wie ich ihn vorschlage, ist er vielleicht in der Hinsicht nicht ohne Bedeutung, dass er in bequemer Weise zwei Methoden, die zur Entfernung des Sauerstoffs vorgeschlagen sind, zu vereinigen gestaltet — die Verdrängung durch ein indifferentes Gas und die Absorption durch eine Lösung von

Pyrogallussäure mit Kali causticum.[1] Uebrigens kam ich auf Grund einiger Versuche, welche aufklären sollten, inwiefern die Vereinigung der genannten Methoden in einem Apparat zweckmässig sei, hinsichtlich meines Apparates zu einem negativen Resultat. Es ergab sich, dass bei gewöhnlicher Temperatur die Farbenveränderung der oben beschriebenen Mischung nur in den allerengsten Grenzen vor sich geht (die Mischung bekommt eine schwach bräunliche Färbung), was sich durch die Absorption des im Aetzkali aufgelösten Sauerstoffes leicht erklären lässt. Bei der Temperatur des Thermostates verändert sich die Farbe etwas mehr, sie nimmt eine leicht dunkelbraune Nuance an, doch weiter kommt es auch hier nicht. Von dem Gabritschewsky'schen Schälchen, das zu demselben Zwecke vorgeschlagen ist — es vereinigt die Durchleitung von H mit der Sauerstoffabsorption durch das Buchner'sche Gemisch — unterscheidet sich mein Apparat durch seine Einfachheit.

[1] In den Apparat wird schon vorher eine bestimmte Menge von trockenem Pyrogallol gebracht — das Aetzkali wird mit einer Pipette eingegossen durch eine freie (ausführende) Oeffnung, nachdem durch den H-Strahl bereits sämmtliche O verdrängt ist. Hierauf erst wird die Verbindung des Apparates mit dem Kipp'schen Gefäss aufgehoben.

[Aus der medicinischen Klinik in Breslau.]

Ueber die Wirkung des menschlichen Blutserums auf die experimentelle Typhusinfection.

Von

Dr. **R. Stern,**
Privatdocent und Assistenzarzt.

Die alte Erfahrung, dass einmaliges Ueberstehen des Abdominaltyphus in der grossen Mehrzahl der Fälle vor nochmaliger Erkrankung schützt, liess es von Interesse erscheinen, zu untersuchen, ob sich im Blute des natürlich immunisirten Menschen analoge Veränderungen nachweisen lassen, wie sie uns bei der experimentell erzeugten Immunität schon für eine ganze Reihe von Infectionen bekannt sind. Ueber derartige Versuche habe ich vor einiger Zeit an anderer Stelle berichtet.[1] Eine weitere Fortführung dieser Untersuchung schien mir in mehrfacher Richtung wünschenswerth. Die hierbei erlangten Resultate sollen im Folgenden mitgetheilt werden. Einen Theil derselben habe ich bereits auf dem letzten Congress für innere Medicin (April 1893) vorgetragen.[2]

Während ich mit der Fortsetzung dieser Untersuchungen beschäftigt war, erschien eine Arbeit von Chantemesse und Widal,[3] welche unter Bezugnahme auf meine erste Veröffentlichung zum Theil dieselben Fragen behandelt. Ich werde auf diese bei den einzelnen Punkten zurückkommen, ebenso auf die vor Kurzem erschienene Arbeit von E. Neisser.[4]

---

[1] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1892. Nr. 37.

[2] Vergl. *Verhandlungen des XII. Congresses für innere Medizin.* Wiesbaden. 1893. S. 286.

[3] *Annales de l'Institut Pasteur.* Nov. 1892.

[4] *Zeitschrift für klinische Medicin.* 1893. Bd. XXII.

I. Versuche mit dem Serum von Menschen, die Abdominaltyphus überstanden hatten.

Wie ich bereits in meiner ersten Mittheilung berichtet habe, zeigte das Blutserum von fünf, 4 bis 8 Tage nach dem Ablauf der Krankheit untersuchten Personen die Eigenschaft, Mäuse vor der Wirkung von Typhusculturen zu schützen. Wurde den Versuchsthieren eine sicher tödtliche Dosis virulenter Typhusbouillonkultur zusammen mit einer kleinen Menge (unter 1 ccm) derartigen Serums injicirt, so blieben diese Thiere dauernd, bezw. in einem Falle wenigstens erheblich längere Zeit als die Controlthiere, am Leben. In zwei weiteren Fällen, von denen der eine wenige Tage, der andere $17^1/_2$ Jahre nach Ablauf der Krankheit untersucht wurde, zeigte das Serum — in der gleichen Menge wie in den anderen Fällen verwendet — keine derartige Wirkung.

Seitdem habe ich noch in acht weiteren Fällen Gelegenheit gehabt, das Serum von Menschen, die Abdominaltyphus überstanden hatten, zu untersuchen. Die Prüfung auf schützende Wirkung geschah theils, wie früher, an weissen Mäusen, theils an Meerschweinchen. Bei beiden Thierarten wurden die Typhusculturen intraperitoneal injicirt: bei Mäusen Typhusbouillonculturen (meist ca. 14 Tage alt); die tödtliche Dosis für Mäuse von 15 bis 20 grm Körpergewicht — wenn möglich, wurden Thiere von diesem Gewicht verwendet, da sowohl kleinere als auch grössere nicht so gleichmässige Resultate ergaben — schwankte bei den verwendeten Culturen zwischen 0·1 und 0·3 ccm. Bei Meerschweinchen wurden, da sich dieselben Bouillonculturen für Thiere von 300 bis 500 grm meist erst in Mengen von einigen Cubikcentimetern tödtlich erwiesen, Aufschwemmungen von üppig gewachsenen Typhus-Agarculturen mittels Typhusbouillon hergestellt. Die tödtliche Dosis dieser Aufschwemmungen betrug für Thiere von dem angegebenen Gewicht gewöhnlich zwischen 0·75 und 1·5 ccm.

Bei jeder Versuchsreihe wurden (meist zwei oder mehr) Controlthiere von gleichem oder etwas höherem Gewicht als die eigentlichen Versuchsthiere inficirt, nachdem gewöhnlich bereits durch Vorversuche die tödtliche Dosis der zu verwendenden Typhuscultur ermittelt worden war.

Das Blut wurde durch Aderlass oder mittels blutiger Schröpfköpfe unter aseptischen Cautelen gewonnen. Die Mehrzahl derjenigen Personen, deren Serum untersucht wurde, hatten in der hiesigen Klinik Abdominaltyphus durchgemacht, einige in anderen Krankenhäusern; bei letzteren wurde durch Erkundigung bei den betreffenden Aerzten festgestellt, dass es sich mit Sicherheit um Abdominaltyphus gehandelt hatte.

Die Injection des Serums bei den Versuchsthieren erfolgte intra-

peritoneal; bei Mäusen wurde meist ein Gemisch von Serum und Cultur (im Verhältniss 1:1 bis 10:1) injicirt, bei Meerschweinchen wurde die Injection des Serums 16 bis 24 Stunden vor der Infection vorgenommen.

Die Anwendung eines verschiedenen Verfahrens bei den genannten beiden Thierarten war durch folgende Beobachtungen begründet: bei weissen Mäusen ist diejenige Menge Serum, die, gleichzeitig mit einer sicher tödtlichen Dosis Typhusbouillon injicirt, zum Schutze der Thiere hinreicht, merklich kleiner als diejenige Quantität, die nothwendig ist, um 16 bis 24 Stunden vor der Infection injicirt, die Thiere zu immunisiren. Bei Meerschweinchen verhält es sich umgekehrt; hier reicht selbst der mehrfache Betrag derjenigen Serummenge, die, 16 bis 24 Stunden vor der Infection injicirt, zum Schutze der Thiere genügt, nicht hin, um bei gleichzeitiger Injection von Serum und Typhuscultur eine schützende Wirkung auszuüben. Dieses letztere Verhalten entspricht dem bei anderen Infectionen gewöhnlich gefundenen. Mehrfache Belege für das hier Mitgetheilte sind im Anhang mitgetheilt.

In einigen Fällen wurden Grenzbestimmungen des Immunisirungswerthes des Serums vorgenommen. Diese sind in der folgenden Tabelle I, in die auch die bereits früher kurz mitgetheilten sieben Fälle mit aufgenommen sind, näher angegeben. Im Uebrigen habe ich mich der Kürze halber darauf beschränkt, bei den Fällen mit positivem Resultat die kleinsten in unseren Versuchen verwendeten Serummengen, die eine deutliche schützende Wirkung zeigten, bei den Fällen mit negativem Resultat die grössten verwendeten Serummengen, bei denen ein schützender Effect nicht zu constatiren war, anzuführen: Die Fälle sind entsprechend der seit dem Ablauf der Krankheit verflossenen Zeit geordnet. (Wenn bei derselben Person mehrere Blutuntersuchungen vorgenommen wurden, so ist bei der Einreihung in die Tabelle I die Zeit der ersten Blutentnahme berücksichtigt.) Wo mir über den klinischen Verlauf etwas bekannt war — so in allen kurz nach dem Ablauf der Krankheit untersuchten Fällen — ist derselbe in der Tabelle kurz charakterisirt.

Fassen wir die Resultate der nachstehenden Tabelle zusammen: Unter 15 Fällen, in denen das Blut nach überstandenem Abdominaltyphus untersucht wurde, zeigten 9 ein positives Resultat. Theilen wir die Fälle nach der Zeit, welche seit dem Ablauf der Krankheit verflossen ist, so ergiebt sich:

	untersucht	positiv
2—26 Tage nach dem letzten Fiebertage	8	6
1—10 Jahre nach der Krankheit . . .	5	3
über 10 Jahre	2	0

Diese Gruppirung der Fälle zeigt deutlich, wie die positiven Resultate um so seltener werden, je weiter die Krankheit zurückliegt. Indess bedarf es kaum einer besonderen Erwähnung, dass wenn wir bei diesen

Tabelle I.

Nr.	Name	Die Entnahme des Blutes erfolgte	Versuche an Mäusen	Versuche an Meerschweinchen	Result.
1	Scholz (mässig leichter Verlauf)	a) in der 3. Krankheitswoche (Stadium der steil. Curven); 4 Tage später fieberfrei;	0·6 ccm völlig wirkungslos.	—	0
		b) am 2. fieberfreien Tage	ebenso.	—	0
2	Weiss (leichter Verlauf)	am 4. „ „	0·2 ccm, gleichzeitig mit der sicher tödtlichen Dosis Typhusbouillon injicirt, genügt, um die Thiere zu schützen[1]	—	+
3	Tschine (mässig leichter Verlauf)	„ 5. „ „	0·3 ccm wirken schützend.[1]	—	+
4	Höpner (mässig leichter Verlauf)	„ 5. „ „	0·3—0·4 ccm reichen zwar nicht hin, um die Thiere zu retten, verlängern aber die Lebensdauer auf etwa das Doppelte (24—40 Stunden, statt 12—16 Stunden bei den Controlthieren).	—	+
5	Jornitz (leichter Verl.)	„ 6. „ „	0·2 ccm wirken schützend.[1]	—	+
6	Rieger (sehr leichter Verlauf)	a) „ 8. „ „	0·3 ccm wirken schützend.[1]		+
		b) 5½ Wochen nach der Entfieberung;	0·2 ccm wirken schützend.[1]		+
		c) 8 Monate nach der Krankheit	0·1 ccm wirken schützend (vergl. Anhang).	Grenzbestimmung des Immunisirungswerthes: 0·1 ccm ca. 16 Stunden vor der Infection bewirken geringe Verzögerung des Todes. 0·5 ccm: Das Thier wird schwer krank, erholt sich jedoch nach 3 Tagen. 1·0 ccm: Das Thier ist am 1. Tage nach der Infection etwas krank, erholt sich dann völlig. 1·5 ccm: Keine merkliche Erkrankung.[2]	+

[1] Kleinere Mengen wurden nicht injicirt.

[2] Die vier Versuchsthiere hatten das gleiche Körpergewicht und erhielten dieselbe Dosis Typhus-Agaraufschwemmung. Zwei noch etwas schwerere Controlthiere starben an derselben Dosis in weniger als 20 Stunden. Da bei den beiden früheren Untersuchungen des Serums Rieger Grenzbestimmungen nicht vorgenommen wurden, so bleibt unentschieden, ob eine Zunahme der immunisirenden Wirkung des Serums seit dem Zeitpunkt der ersten Untersuchung stattgefunden hat.

Tabelle I (Fortsetzung).

Nummer	Name	Die Entnahme des Blutes erfolgte	Versuche an Mäusen	Versuche an Meerschweinchen	Resultat
7	Krünzel (mässig leicht. Verlauf)	am 8. fieberfreien Tage	0·3 ccm ohne Wirkung.	—	0
8	Odilge (schwerer Verlauf)	„ 26. „ „ nach einem Recidiv	—	Grenzbestimmung: 1·0 ccm, 22 Stunden vor der Infection injicirt, schützt gegen 1·0 Ty-Agar (0·8 bereits sicher tödtliche Dosis); 0·1 ccm Serum, hat gegenüber dieser Dosis keine Wirkung. 0·05 + 0·1, im Zwischenraum von 2 Tagen injicirt, schützen gegen eine nachfolgende Infection mit 0·8 Ty-Agar.	+
9	Koltanek	$1^1/_2$ Jahre n. d. Krankheit	0·8 ccm ohne Wirkung.	—	0
10	Radon (schwerer Verlauf)	2 „ „ „ „	0·7 „ „ „	4·0 ccm und 7·5 ccm ohne Wirkung.	0
11	Kunze	2 „ „ „ „	0·4 ccm wirken schützend.[1]	—	+
12	Miersbach	$6^1/_2$ „ „ „ „	0·2 ccm wirken schützend (etwas kleinere Dosen bewirken noch eine deutliche Verlängerung des Lebens).	0·2 ccm wirken schützend.	+
13	Forber	$9^1/_2$ „ „ „ „	0·4 ccm wirken schützend.[1]	—	+
14	Lippelt	15 „ „ „ „	1·5 ccm wirkungslos.	—	0
15	Nagel	$17^1/_2$ „ „ „ „	0·6 „ „	—	0

[1] Kleinere Mengen wurden nicht injicirt.

Versuchen die schützende Wirkung des Serums „nicht nachweisbar" finden, dies nur besagt, dass die hierbei verwendete Menge Serum die Versuchthiere nicht zu schützen vermag; es ist natürlich möglich, dass eine grössere Quantität desselben Serums diesen Effect gehabt hätte.[1] Nun sind wir bezüglich der Serummenge, die wir injiciren können, insofern einer Beschränkung unterworfen, als das Serum in einer gewissen Menge auf die Versuchsthiere deutliche toxische Wirkung ausübt. Bei Mäusen kann man nicht über 2 bis 3 ccm hinausgehen; bei Meerschweinchen wirkten einige Male 7·5 bis 10 ccm Serum, intraperitoneal injicirt, tödtlich. Es ist klar, dass, wenn es uns gelänge, den Träger der schützenden Wirkung aus dem Serum in concentrirter Form zu gewinnen, wir wahrscheinlich mehr positive Resultate erhalten würden.

Wie ein Blick auf vorstehende Tabelle I lehrt, sind bei den Fällen mit negativem Ergebniss nicht möglichst grosse Mengen Serum injicirt worden. Es lag dies hauptsächlich daran, dass — besonders dann, wenn das Blut mittels Schröpfens entnommen wurde — die Menge des gewonnenen Serums eine sehr geringe war.

Jedenfalls liefern die in der obigen Tabelle gegebenen Zahlen mit einander gut vergleichbare Werthe. Es ergiebt sich, dass kurz nach über standenem Typhus die Menge, in der sich die immunisirende Substanz im Blutserum vorfindet, erheblichen Schwankungen unterliegt. Ueber Beziehungen zur Schwere der überstandenen Krankheit lässt sich aus den Resultaten nicht viel folgern, weil nur in einem Theil der Fälle Grenzbestimmungen des Immunisirungswerthes gemacht wurden und weil möglicher Weise gerade in den ersten Wochen nach der Krankheit kleine Zeitunterschiede von Bedeutung sein können. Jedenfalls gehen Schwere der Infection und Intensität der schützenden Wirkung des Serums nicht immer parallel: so war in dem Falle Rieger die Krankheit ausserordentlich milde verlaufen, milder z. B. als in dem Falle Krünzel. Trotzdem zeigten bei der acht Tage nach völliger Entfieberung vorgenommenen Untersuchung das Serum des ersteren in der Menge von 0·3 ccm für Mäuse deutliche schützende Kraft, während das Serum des letzteren in derselben Menge völlig wirkungslos war. Andererseits erwies sich das Serum Rieger $5^1/_2$ Wochen nach der Entfieberung etwa in den gleichen Dosen wirksam, wie das Serum des Patienten Odilge 4 Wochen nach der definitiven Entfieberung, obgleich der letztere eine äusserst schwere Infection durchgemacht hatte. (Vergl. jedoch den folgenden Abschnitt II.)

Chantemesse und Widal[2] geben an, dass sie in allen Fällen, in

[1] Vgl. den III. Abschnitt der Arbeit.

[2] A. a. O.

denen sie das Serum von noch fiebernden Typhuskranken oder von Personen, die vor kürzerer oder längerer Zeit (bis zu 22 Jahren) Typhus überstanden hatten, untersuchten, positive Resultate bezüglich seiner immunisirenden (und heilenden) Wirkung erzielt haben. Sie stellten ihre Versuche an Meerschweinchen an und injicirten, soweit ich aus ihren Mittheilungen ersehen kann, gewöhnlich nur 1—2 ccm Serum. Wie der Befund in dem Falle Radon (Tab. I Nr. 10) zeigt, dürfen ihre Angaben nicht verallgemeinert werden.

E. Neisser[1] erhielt bei seinen Versuchen mit 14 Tage nach dem Ablauf des Fiebers entnommenem Serum erst, als er Mäusen vier Tage hintereinander je 1 bis 2 ccm injicirte, einige Resultate: „Fünf Mäuse vertrugen die dreifache und vierfache tödtliche Dosis der Typhuscultur, während die Controlmäuse erlagen.“ Wie bereits oben bemerkt, ist es für den Nachweis der schützenden Wirkung, wenn man an Mäusen experimentirt, am zweckmässigsten, das Serum gleichzeitig mit der Typhuscultur zu injiciren. Uebrigens hat sich bei meinen Versuchen mehrfach ergeben, dass, wenn selbst sehr kleine Mengen Serum, z. B. 0·1 ccm, hinreichten, um, gleichzeitig mit der sicher tödtlichen Minimaldosis injicirt, den Tod der Mäuse zu verhüten, es nicht gelingt, gegenüber grösseren Dosen der Cultur durch proportionale Steigerung der Serummengen Immunisirungserfolge zu erzielen. Für den Nachweis der schützenden Wirkung ist es auch — wie vergleichende Versuche zeigen (vgl. Tabelle) — wahrscheinlich zweckmässiger, an Meerschweinchen zu experimentiren.[2] Ich habe zwar in allen Fällen, in denen ich an beiden Thierarten experimentirte, auch bei beiden gleichsinnige Resultate erhalten. Da indess Meerschweinchen relativ (auf das Körpergewicht bezogen) viel weniger Serum brauchen, um gegen die Infection geschützt zu werden, und absolut genommen, mehr Serum vertragen als Mäuse, so besteht die Möglichkeit, durch Versuche an Meerschweinchen mit einem Serum noch positive Resultate zu erhalten, wo dies bei Mäusen nicht gelingt.

II. Versuche mit dem Serum von Menschen, die am Abdominaltyphus gestorben waren.

In zwei Fällen konnte ich das Blut von Menschen, die an Abdominaltyphus gestorben waren, untersuchen; bei beiden Patienten erfolgte der Tod am Ende der vierten Krankheitswoche.

I. Alfred Mücke, 18 Jahre alt, Schlosserlehrling, erkrankte Ende October gleichzeitig mit acht anderen in der gleichen Werkstatt beschäftigten Per-

[1] A. a. O.

[2] Chantemesse und Widal haben dies bereits behauptet, ohne jedoch einen Beweis dafür mitzutheilen.

sonen (wahrscheinlich Brunneninfection!) mit Kopfschmerzen, Schwindel, Appetitlosigkeit, Diarrhöen. Aufnahme in die Klinik am 2. November: schlecht genährter, blasser Patient, continuirliches hohes Fieber, Pulsfrequenz Anfangs 100 bis 120, später ca. 140, Sensorium meist benommen, grosse Unruhe, häufig Delirien. Bronchitis, Milzvergrösserung, Diazoreaction (wird bald undeutlich), nach einigen Tagen auch Roseolen und charakteristische Stühle, die Pat. häufig unter sich lässt. Meteorismus nicht bedeutend. Später Decubitus. Vom 7./XI. ab öfters grosse Herzschwäche (Campherinjectionen). Nach vorübergehender Besserung vom 17./XI. ab dichteres Rasseln über beiden Unterlappen, wieder zunehmende Herzschwäche, exitus am 24./XI.

Bei der Autopsie (Hr. Privatdocent Dr. Kaufmann) ergab sich im Wesentlichen:

Herz: Musculatur blass, weich; an den Spitzen der Papillarmuskeln Necrosen und Blutungen; auf dem Durchschnitt zeigt das Herzfleisch sehr viele kleine, graue Flecken. Lungen: doppelseitige Bronchopneumonie, die Bronchien, besonders in den Unterlappen, erweitert. Daneben alte Peribronchitis tuberculosa rechts. In einem Ast der Art. pulmonalis, der in einen pneumonischen Herd führt, eine Embolie. Milz etwas vergrössert, weich. Darm: im unteren Theil des Ileum geschwollene Follikel; nahe der Ileocoecalklappe mehrere Geschwüre, fast durchweg gereinigt; am untersten Ende des Ileum confluirende Schwielen, so dass grosse mehrere Centimeter lange Defecte in der Schleimhaut entstanden sind, in deren Grund die Musculatur sichtbar ist. Mesenterialdrüsen stark geschwellt. In beiden Schenkelvenen Thrombosen.

Aus der Milz und den Mesenterialdrüsen wurden Typhusbacillen gezüchtet. Prüfung der Virulenz: für weisse Mäuse ist die kleinste tödtliche Dosis einer 8 Tage alten Bouilloncultur 0·1 ccm.

Das Blut entnahm ich unter aseptischen Cautelen 1 Stunde nach dem Tode aus einigen Hautvenen.

Versuche an Meerschweinchen.

Gewicht des Thieres	Injicirte Serummenge	Injicirte Menge der Typhus-Agaraufschwemmung (20 Stdn. später)	Resultat
360 grm	1·0	1·0	Bleibt am Leben
345 „	0·1[1]	0·9	„ „ „
525 „	0·05[1]	1·5	„ „ „
510 „	0·02[1]	1·5	† nach ca. 24 Stdn.

Controlversuche mit der verwendeten Typhus-Agar-Aufschwemmung.

Gewicht des Thieres	Injicirte Menge	Resultat
360 grm	0·75	† in etwas weniger als 48 Stunden
390 „	1·0	† in weniger als 24 Stunden
540 „	1·5	† nach ca. 24 Stdn.

[1] In geeigneter Verdünnung mit steriler 0·6 proc. Kochsalzlösung injicirt.

Die kleinste wirksamste Serummenge liegt demnach zwischen 0·02 und 0·05 ccm.

II. Ernst Klose, 40jähriger Arbeiter, erkrankte Ende November mit Fieber, Kopfweh, Mattigkeit, Appetitlosigkeit. (Vor fünf Jahren war er, wie er angab, lungenleidend gewesen und hatte einige Male Blut ausgeworfen.) Aufnahme in die Klinik am 1./XII.: mässiger Ernährungszustand; blasses, leicht cyanotisches Aussehen; Sensorium frei; hohes Fieber, Puls 100, steigt bald auf 120. Mässiges Emphysem. Infiltration der rechten Spitze. Herztöne rein, leise. In den nächsten Tagen Roseolen, Milzschwellung, diarrhöische, braungelbe Stühle, einmal kleine Blutgerinnsel enthaltend, im Harn starke Diazoreaction. Vom 12./XII. ab wird der Puls schwächer und frequenter (zeitweise bis 150), das Sensorium etwas benommen; Patient lässt Stuhl unter sich, ist zeitweise unruhig. 18./XII. Im Urin etwas Eiweiss. In den folgenden Tagen trotz excitirender Behandlung weitere Zunahme der Herzschwäche. Vom 20./XII. sinkt die Temperatur unter 39°, Puls 130 bis 150, sehr schwach. Am 25./XII. früh exitus.

Aus einer am 14./XII. der Vena mediana aseptisch entnommenen Blutprobe konnten Typhusbacillen gezüchtet werden, nachdem zwei frühere Versuche (einmal Einstiche in einige Roseolen, einmal Venenblut) negative Resultate ergeben hatten.

Section am 25./XII.: Herz: starke Dilatation beider Ventrikel. Musculatur schlaff, zeigt Verfettungen. Lungen: an beiden Spitzen Adhäsionen, rechter Oberlappen luftleer, schiefrig indurirt, linke Spitze ebenso. An den übrigen Partieen beider Lungen Bronchitis und Oedem. Milz vergrössert, weich. Darm: im Ileum reichliche, z. T. bis auf die Serosa reichende Geschwüre, theils gereinigt, theils mit nekrotischen Fetzen bedeckt. Mesenterialdrüsen geschwellt.

Aus der Milz und den Mesenterialdrüsen wurden Typhusbacillen gezüchtet. Prüfung der Virulenz: für weisse Mäuse ist die kleinste tödtliche Dosis einer 8 Tage alten Bouilloncultur 0·2 ccm. (Die gleiche Virulenz zeigten die intra vitam aus dem Blute gezüchteten Typhusbacillen).

Das Blut wurde bei der 7 Stunden p. m. erfolgten Section entnommen.

Versuche an Meerschweinchen.

Gewicht des Thieres	Injicirte Serummenge	Injicirte Menge der Typhus-Agaraufschwemmung (40 Stdn. später)	Resultat
345 grm	0·5 ccm	0·9 ccm	am Tage der Infection etwas krank, dann munter
330 „	0·1 „	0·9 „	
390 „	0·025 „	1·3 „	† nach ca. 40 Stdn.

Controlversuche mit der verwendeten Typhus-Agar-Aufschwemmung.

Gewicht des Thieres	Injicirte Menge	Resultat
425 grm	1·5 ccm	† in weniger als 22 Stdn.
360 „	0·75 „	

In diesem Falle konnte, da nicht genügend Versuchsthiere zur Verfügung standen, die kleinste tödtliche Dosis der Typhusaufschwemmung nicht sicher ermittelt werden. Das Thier, welches 0·025 ccm Serum erhalten hatte, bekam sicher mehr als die lethale Minimaldosis und lebte trotzdem fast doppelt so lange als die beiden Controlthiere. Die eben genannte Serummenge hatte also noch schützende Wirkung.

Das Blutserum dieser an Abdominaltyphus gestorbenen Menschen wirkte demnach in kleineren Dosen schützend als das derjenigen bisher untersuchten Typhusreconvalescenten, bei denen sich über die untere Grenze des Wirkungswerthes eine Angabe machen lässt.[1]

Es ist bereits aus den Versuchen Metschnikoff's mit Hog-Cholera[2] bekannt, dass das Blut eines inficirten Thieres sehr erhebliche schützende Wirkung annehmen und trotzdem die Krankheit tödtlich enden kann. Ferner fanden Botkin und Metschnikoff,[3] dass das Blut von Menschen, die an Cholera asiatica gestorben waren, Thiere vor der experimentellen Cholerainfection zu schützen vermag. Diesen Befunden reihen sich die eben mitgetheilten Beobachtungen an. Man wird aus diesen Thatsachen nicht schliessen dürfen, dass ein Zusammenhang zwischen der schützenden Wirkung des Blutes und der Heilung nicht bestehen kann. Denn es wäre wohl denkbar, dass in solchen Fällen die Zellen des inficirten Organismus schon so schwer vergiftet sind, dass eine Wiederherstellung nicht mehr möglich ist, mögen auch schon daneben im Körper weitgehende, die Heilung begünstigende Veränderungen eingetreten sein. Gerade unsere Fälle würden für eine derartige Auffassung zu verwerthen sein, da ja der typhöse Process im Darmcanal in Abheilung begriffen war, andererseits jedoch schwere Veränderungen des Herzens in Folge der Infection (bezw. Intoxication) zurückgeblieben waren und der Tod wohl wesentlich durch diese und im ersten Falle durch die hinzugetretene Bronchopneumonie bedingt wurde.

III. Versuche mit dem Serum von Menschen, die nicht an Abdominaltyphus erkrankt waren.

In meiner ersten Mittheilung habe ich bereits über Versuche mit dem Serum oder serösen Flüssigkeiten (pleuritisches Exsudat, peritoneales Transsudat) von sieben Personen, die niemals an Abdominaltyphus erkrankt

[1] Hierher gehören natürlich auch die Fälle, bei denen das Serum sich in der angewendeten Menge unwirksam zeigte, i. G. also von den bald nach Ablauf der Krankheit untersuchten Fällen der Tabelle I, 1, 4, 7, 8.

[2] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1892. Nr. 5.

[3] *Ebenda.* 1893. Nr. 5.

waren, berichtet. Bei Verwendung der gleichen Serummengen wie bei den Experimenten mit dem Serum der Typhusreconvalescenten war in keinem jener Fälle eine schützende Wirkung des Serums nachweisbar; im Gegentheil wurde öfters beobachtet, dass die mit einem Gemisch von solchem Serum und Typhuscultur behandelten Mäuse rascher starben als die Controlthiere, welche lediglich die entsprechende Dosis Typhuscultur erhalten hatten. Indess hierbei waren, da diese Versuche in genau analoger Weise angestellt worden waren, wie diejenigen mit dem Serum der Typhusreconvalescenten, nur verhältnissmässig kleine Serummengen (höchstens 1·5 ccm) injicirt worden. Es erschien nun von Interesse, nachzusehen, ob sich bei Injection grösserer Mengen positive Resultate erzielen lassen.

Das hierbei verwendete Serum stammte theils — wie in den früheren Versuchen — von Patienten der Klinik oder anderer Krankenhäuser, theils wurde es aus Blut gewonnen, das in der hiesigen Frauenklinik bei Entbindungen aus der Nabelschnur unter aseptischen Cautelen aufgefangen worden war. Natürlich wurde zu diesen Versuchen nur das Serum von Personen verwendet, die mit Bestimmtheit angaben, niemals an Unterleibstyphus oder „fieberhaftem Darmkatarrh" gelitten zu haben. Die Versuchsanordnung war genau dieselbe wie bei den im ersten Abschnitt mitgetheilten Versuchen; desgleichen gelten die oben der Tabelle I vorausgeschickten Bemerkungen auch für die folgende Tabelle II.

Tabelle II.

Nummer			Versuche an Mäusen	Versuche an Meerschweinchen	Resultat
1	L. (Pruritus)	Blutserum	2·0 ccm ohne Wirkung	—	0
2	Ba. (Leber-Cirrhose)	Ascitesflüssigkeit	1·0 ccm genügt, 0·25 ccm nicht mehr sicher	1·0 ccm genügt, 0·5 ccm nicht	+
3	N. (Eczem)	Blutserum	1·0 ccm wirkungslos	5·0 ccm wirkungslos	0
4	Blut aus der Nabelschnur I	„	—	2·0 ccm wirkungslos	0
5	desgl. II	„	—	5·0 ccm wirkungslos	0
6	desgl. III	„	—	9·2 ccm wirkungslos	0
7	desgl. IV	„	2·0 + 1·5 (in einem Zwischenraum von 2 Tagen injicirt), schützen gegen nachfolgende Infection, kleinere Mengen ohne sichere Wirkung	8·0 ccm genügen, 1·0 ccm genügt nicht	+

(Fortsetzung.)

Nummer			Versuche an Mäusen	Versuche an Meerschweinchen	Resultat
8	Blut aus der Nabelschnur V	Blutserum	—	3·5 ccm genügen [1]	+
9	desgl. VI	„	—	1·0 ccm genügt, 0·1 ccm nicht	+
10	desgl. VII	„	—	2·0 ccm genügen, 1·0 ccm nicht	+
11	Schn. (Nephritis)	peritoneales Transsudat	—	10 ccm wirkungslos	0
12	Kn. (Vitum cord. Peritonitis tuberculosa)	peritoneales Exsudat	—	10 ccm wirkungslos	0
13	P. (Eczem)	Blutserum	—	2 ccm genügen [1]	+

Wie die vorstehende Tabelle lehrt, haben die weiter fortgeführten Untersuchungen in 6 von 13 Fällen ein positives Resultat ergeben. Natürlich darf man aber nicht ohne Weiteres die Resultate der Tabelle II mit denen der Tabelle I in Parallele setzen. Denn in 4 von 5 Fällen der ersten Tabelle, in denen sich ein negatives Resultat ergeben hat, sind nur kleine Serummengen (höchstens 1·5 ccm) zur Prüfung verwendet worden, während bei den positiven Fällen der Tabelle II meist grössere Serummengen injicirt wurden. Bei diesen haben sich, soweit Grenzbestimmungen des Immunisirungswerthes vorgenommen wurden, auch grössere Serummengen als erforderlich herausgestellt, als in den positiven Fällen der Tabelle I; denn bei letzteren war die höchste Dosis, die (bei weissen Mäusen) zum Schutze ausreichte, 0·4 ccm; die kleinste ausreichende Dosis zeigte sich in den Fällen, in denen sie ermittelt wurde, noch kleiner. Von den sechs positiven Fällen der Tabelle II dagegen wurde bei vier bezüglich der unteren Grenze der Wirksamkeit ermittelt, dass sie zweimal über 1 ccm (Fall 7 und 10), einmal über 0·5 (Fall 2), einmal zwischen 0·1 und 1·0 ccm (Fall 9) lag. Hierbei sind sowohl die an Mäusen wie die an Meerschweinchen gewonnenen Zahlen verwendet, weil sich bei vergleichenden Versuchen ergiebt (siehe z. B. bei dem Serum 2, Tabelle II), dass bei Thieren von dem verwendeten Körpergewicht (Mäuse 16 bis 20 grm, Meerschweinchen 300 bis 500 grm) diejenige Serummenge, die bei Mäusen, gleichzeitig mit der sonst tödtlichen Dosis Typhuscultur injicirt, schützend wirkt, sehr nahe derjenigen liegt, die Meerschweinchen bei vorheriger Injection schützt.

[1] Kleinere Mengen wurden nicht injicirt.

Dass in den ersten sieben Fällen, über die ich in meiner früheren Mittheilung berichtet habe, niemals ein positives Resultat erzielt wurde, obgleich auch damals wiederholt Serummengen bis 1·5 ccm injicirt wurden, muss ich als zufällig betrachten. Wie sehr man hier von Zufälligkeiten abhängt, zeigen besonders deutlich die Resultate mit Nabelschnurblut (Tab. II, Nr. 4—10), von denen — bei völlig gleicher Versuchsanordnung — die ersten drei ein negatives, die weiteren vier ein positives Ergebniss lieferten.

Jedenfalls lässt sich aus den Resultaten der Tabelle II und den früher mitgetheilten Versuchen im Vergleich mit Tabelle I folgern: Auch in dem Serum von Menschen, die — soweit dies festzustellen war — nie an Abdominaltyphus erkrankt waren, lässt sich öfters eine schützende Wirkung gegenüber der experimentellen Typhusinfection nachweisen. Doch kommt dieselbe — mindestens bei unserer Versuchsanordnung — nicht ganz so häufig und meist erst bei Anwendung erheblich grösserer Serummengen zur Beobachtung, als bei den Experimenten mit dem Serum von Typhus-Reconvalescenten.

Inzwischen haben bereits Chantemesse und Widal[1] über einige analoge Beobachtungen berichtet; auch wurde mehrfach festgestellt (Klemperer,[2] Lazarus,[3] Metschnikoff[4]), dass das Serum von manchen Menschen, die niemals an Cholera asiatica gelitten hatten, Meerschweinchen vor der Wirkung intraperitoneal injicirter Choleraculturen zu schützen vermag. Auch hier hat sich gezeigt, dass das Serum von Menschen, die die Krankheit überstanden haben, die gleiche Wirkung meist bereits in viel kleineren Mengen hat.

Die Frage nach den Beziehungen der schützenden Wirkung des Serums zur Immunität der Serumträger ist durch Versuche mit menschlichem Serum nicht zu entscheiden; hierzu ist nur das Thierexperiment, bei dem eine gleichzeitige Prüfung der schützenden Wirkung des Blutserums und der Immunität möglich ist, im Stande. Die experimentellen Erfahrungen der jüngsten Zeit haben uns gelehrt, dass ein directer, ursächlicher Zusammenhang zwischen beiden, wenn überhaupt, so jedenfalls nicht immer bestehen kann.

---

[1] A. a. O.

[2] *Berliner klinische Wochenschrift.* 1892. S. 969 f.

[3] *Ebenda.* S. 1071 f.

[4] *Annales de l'Institut Pasteur.* Mai 1893.

In unserem Falle kann, wie ich bereits mittheilte[1] und wie die im letzten Abschnitt dieser Arbeit näher beschriebenen Versuche lehren, eine directe Wirkung des Serums auf die Bakterien oder die Bakteriengifte nicht nachgewiesen werden; wir haben daher auch kein Recht, die etwa vorhandene Immunität der Serumträger auf eine derartige Wirkung des Serums zurückzuführen.

Wie die schützende Wirkung des Serums bei Personen, die, soweit festzustellen, niemals an Typhus erkrankt waren, zu erklären ist, lässt sich einstweilen nicht entscheiden. Es besteht ja die Möglichkeit, dass solche Personen doch eine sehr leichte, von ihnen nicht beachtete oder vergessene Typhus-Infection durchgemacht haben; indess ist dies unwahrscheinlich, da analoge Versuche mit menschlichem Serum auch für die experimentelle Cholera-Infection gemacht worden sind und hier die Möglichkeit, dass die betreffenden Personen vorher Cholera gehabt haben könnten, z. Th. mit Sicherheit auszuschliessen war. Metschnikoff hat zur Deutung dieses Befundes die Vermuthung ausgesprochen, dass die Bakterien des normalen Darmes Stoffwechselproducte erzeugen könnten, deren Resorption dem Serum schützende Eigenschaft verleihe.[2]

IV. Wie kommt die schützende Wirkung des Serums zu Stande?

Die Art und Weise der pathogenen Wirkung des Typhusbacillus ist bis in die jüngste Zeit Gegenstand lebhafter Discussion gewesen.[3] Wie bereits in meiner ersten Mittheilung auseinandergesetzt wurde, spielt bei weissen Mäusen die Intoxication zwar eine wichtige Rolle, aber die Wirkung der Typhusculturen ist doch nicht lediglich eine toxische: es kommt zu einer Vermehrung der Typhusbacillen im Thierkörper. Zu derselben Anschauung sind auch mehrere andere Autoren gelangt, die sich ungefähr gleichzeitig mit dieser Frage beschäftigt haben: Petruschky,[4] Sanarelli,[5] Chantemesse und Widal.[6]

---

[1] *Verhandlungen des Congresses für innere Medicin.* 1893. S. 291.

[2] Jedenfalls sind wir nicht berechtigt, aus der schützenden Wirkung des Serums auf angeborene Immunität des Serumträgers gegen die betreffende Infection zu schliessen, da bei natürlicher Immunität eine schützende Wirkung des Serums meist vermisst wird.

[3] Bezüglich der Litteratur vergl. z. B. Petruschky. *Diese Zeitschrift.* 1892. Bd. XII.

[4] A. a. O.

[5] *Annales de l'Institut Pasteur.* November 1892.

[6] A. a. O.

Was speciell das Vorkommen der Bacillen im Herzblute anlangt, so habe ich unter Anwendung der von Petruschky angegebenen Cautelen (Abklemmung des Herzens, Abpinselung der Oberfläche mit sterilisirtem Wasser) in demselben Procentsatz von Fällen — nämlich bei ca. $^6/_7$ aller Fälle — Typhusbacillen durch das Culturverfahren (1 bis 3 Platinösen Blut) nachweisen können, wie bei den früheren, ohne jene Cautelen vorgenommenen Untersuchungen.

Wir müssen uns demnach vorstellen, dass diese Versuchsthiere bei Injection von Culturmengen unter einer gewissen — nach der Virulenz der Bacillen variablen — Grenze die mit eingeführten Giftmengen noch vertragen und dann die Bacillen selbst unschädlich zu machen im Stande sind. Geht die Menge der injicirten Cultur über jene Grenze hinaus, so wird einerseits die grössere Giftmenge — wie wir dies aus anderen Erfahrungen wissen — die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegenüber den mit-eingeführten Bakterien herabsetzen, andererseits wird auch die grössere Zahl der letzteren die ihrem Wachsthum entgegenstehenden Schutzkräfte des Organismus um so leichter erschöpfen können: es kommt zu einer secundären Vermehrung der Bacillen, die natürlich — schon durch Production weiterer Giftstoffe — zu dem letalen Ausgange wesentlich beitragen kann.

Analog verhält es sich, wie ich mich durch eigene Versuche überzeugt habe und wie auch die genannten französischen Autoren fanden, bei Meerschweinchen. Nur kommt es hier bei intraperitonealer Injection zu einer fibrinös-eiterigen Peritonitis,[1] deren Ausdehnung und Intensität bei verschiedenen Individuen ziemlich erheblichen Schwankungen unterliegt.

1. Man hätte nun zunächst daran denken können, dass das menschliche Blutserum die schützende Wirkung im Thierexperiment vermöge seiner bakterientödtenden Kraft ausübt. Ich habe bereits in meiner früheren Arbeit gezeigt, dass dies nicht der Fall ist. Stellte ich Parallelversuche einerseits mit dem Serum eines Typhusreconvalescenten, andererseits mit einem in gleichen Dosen unwirksamen Serum anderer Personen an, so erwies sich die bakterientödtende Wirkung des ersteren Serums stets schwächer als die des letzteren. Uebrigens war auch das relative Verhältniss zwischen Blutserum und der hinzugefügten Menge von Typhusbacillen ein solches, dass die Zahl der letzteren weit über diejenigen Grenzwerthe hinausging, welche das menschliche Serum in der hier verwendeten Menge abzutödten vermag.[2]

---

[1] Bei Mäusen ist nur eine stärkere Injection der Serosa zu bemerken.

[2] Vergl. *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. XVIII.

2. Indess könnte das wirksame Serum, wenn es auch die Bacillen nicht abtödtet, doch eine Virulenz-abschwächende Wirkung in dem Sinne ausüben, wie es Bouchard und seine Schüler für einige experimentelle Infectionen behaupten: nach Bouchard sollen, wenn man eine Cultur des betreffenden Infectionserregers im Serum des immunisirten Organismus anlegt, die Mikroorganismen in diesem Serum zwar wachsen, aber an Virulenz verlieren. Nun kann man ja, wenn derartige Versuchsresultate erhalten werden, den Einwurf machen, dass man mit Culturen in dem Serum immunisirter Thiere eine gewisse Menge schützenden Serums einführt, dass mithin auf diesem Wege eine Abschwächung der Bacillen gar nicht exact bewiesen ist. (Metschnikoff.) Indess brauche ich hier auf diesen Punkt nicht näher einzugehen; denn bei meinen Versuchen stellte sich ein unzweideutiges, der Theorie Bouchard's gerade widersprechendes Resultat heraus. Wurde eine Cultur von Typhusbacillen in schützendem Serum angelegt, so zeigte sich die Virulenz derselben ebenso gross, wie bei Versuchen mit unwirksamem Serum.

Die Versuche wurden so angestellt, dass eine abgemessene Menge Serum mit dem 10ten oder 20sten Theile Typhusbouilloncultur versetzt und dann mehrere Tage im Brütofen bei 37^0 gehalten wurde. Nach dieser Zeit wurden einerseits Versuchsthiere (Mäuse) mit verschiedenen Dosen der Serumcultur inficirt, andererseits wurde die Menge der in 1^{ccm} vorhandenen Typhusbacillen quantitativ bestimmt. Letzteres geschah, um entscheiden zu können, ob etwaige Differenzen in dem Ausfall der Thierversuche bei verschiedenen Serumculturen durch Unterschiede im Wachsthum oder in der Virulenz bedingt seien.

Als Beispiel lasse ich eine von zahlreichen derartigen Bestimmungen folgen:

Serum Rieger, dritte Entnahme (vergl. Tab. I.) wird am 23. Februar mit Typhusbouilloncultur (kleinste tödtliche Dosis für weisse Mäuse = $0{\cdot}2^{ccm}$) in dem Verhältniss 20 : 1 vermischt und bis zum 28. Februar im Brütofen gelassen. An diesem Tage wurden drei Mäuse von 16 bis 18^{grm} Körpergewicht mit $0{\cdot}1$, $0{\cdot}2$, $0{\cdot}3^{ccm}$ Serumcultur inficirt. Die beiden Thiere, die $0{\cdot}2$ bezw. $0{\cdot}3^{ccm}$ erhalten hatten, starben am nächsten Tage; das Thier, das nur $0{\cdot}1^{ccm}$ erhalten hatte, blieb am Leben.

An demselben Tage wurde eine quantitative Bestimmung der in 1^{ccm} Serumcultur enthaltenen Bacillen vorgenommen: $0{\cdot}2^{ccm}$ Serumcultur werden in einem sterilisirten Messkölbchen mit steriler 0·6procent. Kochsalzlösung auf 100^{ccm} verdünnt; nach längerem Umschütteln werden

0·1 ccm dieser Verdünnung zweimal in je ein Glas mit verflüssigtem Agar gefüllt und dieses dann in eine Petri'sche Schale zur Platte ausgegossen. Die Zählung beider Platten — in der üblichen Weise vorgenommen — ergab im Mittel 30 000.

Wir haben also:

0·1 ccm der Verdünnung = 30 000
100 ccm „ „ = 30 000 000.

Nun sind 100 ccm der Verdünnung = 0·2 ccm der ursprünglichen Serumcultur,

also 1 ccm Serumcultur = 150 000 000.

Dieses Serum besass eine solche schützende Wirkung, dass 0·1 ccm desselben, gleichzeitig mit der sicher tödtlichen Minimaldosis Typhusbouillon (0·2 ccm) injicirt, hinreichten, um eine Maus von dem angegebenen Körpergewicht zu schützen. Nach 5tägigem Wachsthum der Bacillen zeigt sich dagegen die Cultur in diesem Serum ebenso virulent wie die ursprüngliche Bouilloncultur.

Aehnliche Werthe zeigten Virulenz und Bacillenzahl auch in dem Serum mehrerer anderer Menschen, mochte dasselbe im Thierexperiment schützende Wirkung haben oder nicht; es kamen Schwankungen vor, aber nicht grössere, als wir auch bei Bouillonculturen beobachteten. Ich begann diese Versuche, bei denen ich mehrfach von Hrn. cand. med. Reinbach unterstützt wurde, weil mir die Möglichkeit vorzuliegen schien, dass, wenn die Typhusbacillen in dem Serum verschiedener Menschen erhebliche Virulenzunterschiede zeigten, dies vielleicht mit zur Erklärung der verschiedenen Schwere der Erkrankung bei verschiedenen Individuen (trotz gleicher Infectionsquelle) dienen könnte. Da sich indess erhebliche Unterschiede nicht ergaben, wurde vorläufig von einer weiteren Fortsetzung dieser Versuche abgesehen.

3. Weiterhin war zu untersuchen, ob wirksames Serum die Versuchsthiere auch gegenüber den vom Typhusbacillus producirten Giften zu schützen vermag. Ich habe bereits in meiner früheren Mittheilung über die Versuchsanordnung berichtet und über die Resultate, welche mit dem Serum von drei Versuchspersonen erhalten wurden. Da sich herausstellte, dass Typhusbouillonculturen sowohl durch Filtriren durch Berkefeldt-Filter als auch durch Erhitzen erheblich an Virulenz abnehmen und da es andererseits bei diesen Versuchen, die an Mäusen angestellt wurden, nicht angängig war, mit relativ grossen Flüssigkeitsmengen zu arbeiten, so verschaffte ich mir die Gifte des Typhusbacillus dadurch in grösserer Concentration, dass ich Aufschwemmungen reichlich gewachsener Typhus-

agarculturen mit Typhusbouilloncultur herstellte und diese durch Erhitzen (gewöhnlich fünf Minuten in strömendem Wasserdampf) sterilisirte. Die Giftwirkung war dann so stark, dass 0·2 bis 0·4 ccm genügten, um bei intraperitonealer Injection Mäuse in derselben Zeit und unter denselben Erscheinungen zu tödten wie die verwendeten Typhusbouillonculturen. Der Wirkungswerth solcher — in den folgenden Protocollen kurz mit G bezeichneten — Aufschwemmungen wurde bei jedem Versuch auf's Neue an mindestens zwei Controlthieren bestimmt. Uebrigens hielt sich derselbe, wenn die Aufschwemmung im Eisschrank aufgehoben wurde, mindestens 2 bis 3 Wochen nahezu constant.

Im Ganzen wurde das Serum von 6 Personen der Tab. I in dieser Weise untersucht. Ich lasse einen Auszug aus den Versuchsprotocollen folgen:

26. Juli 1892. Serum Rieger (2. Entnahme) und gleiche Theile G gemischt; bald nachher Injection.

Gewicht d. Versuchsthiere in grm	Injicirte Menge des Gemisches[2]	Resultat
14	0·5 [0·25]	bleibt am Leben
13 1/2	0·6 [0·3]	bleibt am Leben
13 1/2	0·6 [0·3]	† 27./VII. Abends
19	0·8 [0·4]	† Nacht zum 28./VII.

Serum eines Menschen, der nie Typhus gehabt hat[1] und gleiche Theile G

Gewicht d. Versuchsthiere in grm	Injicirte Menge des Gemisches[2]	Resultat
13 1/2	0·6 [0·3]	† 27./VII. früh
16	0·6 [0·3]	† 27./VII. früh
22 1/2	0·8 [0·4]	† 27./VII. Nachmittags

Injection von G allein.

Gew. der Versuchsthiere	Injicirte Menge	Resultat
16 1/2 grm	0·25	† 27./VII.
19 1/2 „	0·4	† 27. VII.

Nach 48stündigen Stehen werden mit beiden Serum-G-Mischungen analoge Versuche angestellt, die das gleiche Resultat liefern.

[1] Dieses Serum zeigte (in den hier angewandten Dosen) auch gegenüber lebenden Typhusbacillen keine schützende Wirkung.

[2] Die Zahl in eckigen Klammern giebt die entsprechende Menge von G an.

23. Aug. 1892. Serum Weiss und Serum eines Menschen, der nie Typhus gehabt hat[1] und gleiche Theile G gemischt; bald darauf Injection.

Gewicht d. Versuchsthiere in grm	Injicirte Menge des Gemisches[2]	Resultat	Gewicht d. Versuchsthiere in grm	Injicirte Menge des Gemisches[2]	Resultat
15 1/2	0·6 [0·3]	bleibt am Leben	17 1/2	0·6 [0·3]	† Nacht zum 24./VIII.
16 1/2	0·8 [0·4]	† 25./VIII.	17 1/2	0·6 [0·3]	† am Abend des 23./VIII.

Injection von G allein.

Gew. des Versuchsthiers	Injicirte Menge	Resultat
16 1/2 grm	0·3	† Abend des 23./VIII.

1. Sept. 1892. 2 Theile Serum Jornitz und 1 Theil G gemischt; bald darauf Injection.

Injection von G allein.

Gewicht d. Versuchsthiere in grm	Injicirte Menge des Gemisches[2]	Resultat	Gewicht d. Versuchsthiere in grm	Injicirte Menge	Resultat
15 1/2	0·6 [0·2]	bleiben sämmtlich am Leben, ohne irgendwie erhebl. Krankheitserscheinungen gezeigt zu haben.	16	0·2	† 3./IX. früh
17 1/2	0·9 [0·3]		16 1/2	0·3	† 2./IX. „
17 1/2	0·9 [0·3]		17 1/2	0·3	† 2./IX. „

23. Nov. 1892. 2 Theile Serum Miersbach und 1 Theil G gemischt; bald darauf Injection.

Injection von G allein.

Gewicht d. Versuchsthiere in grm	Injicirte Menge des Gemisches[2]	Resultat	Gewicht d. Versuchsthiere in grm	Injicirte Menge	Resultat
17	0·9 [0·3]	bleiben am Leben	18	0·3	† 24./XI.
18	0·9 [0·3]				

Serum Forber und Kunze ergaben, in ähnlicher Weise (2 Theile Serum : 1 Theil G) untersucht, keine sicheren Resultate.

[1] Vergl. Anmerk. [1] auf voriger Seite.

[2] Vergl. Anmerk. [2] auf voriger Seite.

Im Ganzen war also in vier unter sechs daraufhin untersuchten Fällen eine schützende Wirkung gegenüber keimfreien Giftlösungen zu constatiren.[1] In zwei Fällen dagegen wurde sie vermisst, obgleich das Serum gegenüber den Typhusbouillonculturen schützende Wirkung zeigte. Indess wäre möglicher Weise mit grösseren Mengen Serum ein positives Resultat zu erzielen gewesen. Ausserdem ist Folgendes zu bedenken: Wenn man sich keimfreie Giftlösungen, bezw. Aufschwemmungen herstellt, sei es, indem man die Bakterien durch Filtration entfernt, sei es, dass man sie durch Hitze oder durch Antiseptica abtödtet, so wird damit wohl stets die Zusammensetzung der in der lebenden Cultur vorhandenen Gifte geändert werden. Findet man nun, dass ein Serum, das im Thierexperiment immunisirende Wirkung zeigt, gegenüber derartigen sterilen Giftlösungen eine schützende Wirkung vermissen lässt, so kann dasselbe trotzdem gegenüber den in der lebenden Cultur enthaltenen Giften eine gewisse Wirksamkeit besitzen. Diese Möglichkeit ist von mehreren Autoren, welche in jüngster Zeit über das Fehlen antitoxischer Wirksamkeit bei immunisirendem Serum berichtet haben, nicht berücksichtigt worden.

4. Wir haben bis jetzt gesehen: die schützende Kraft des Serums kann nicht auf einer directen Wirkung desselben auf die Bakterien beruhen: das Serum bewirkt weder eine Abtödtung, noch eine Abschwächung derselben. In einem Theil der daraufhin untersuchten Fälle liess sich eine antitoxische Wirkung des Serums nachweisen. Will man annehmen, dass diese in den Fällen, in denen sie bei der gewählten Versuchsanordnung nicht nachweisbar ist, überhaupt nicht existirt — eine Annahme, welche zur Zeit weder zu beweisen noch zu widerlegen ist — so bleibt nur die Möglichkeit übrig, dass das Serum auf den zu schützenden Organismus selbst einwirkt, ihn befähigt, die eingeführten Bakterien unschädlich zu machen. Die Untersuchung der Frage, auf welchem Wege dies geschieht, habe ich vorläufig nicht in Angriff genommen.

In den übrigen Fällen — der Mehrzahl, wie es scheint, — lässt sich eine antitoxische Wirkung des Serums nachweisen. Ich glaube nun (a. a. O.) gezeigt zu haben, dass es sich auch in diesen Fällen bei der schützenden Wirkung des Serums gegenüber den lebenden Infectionserregern um eine Wirkung des Serums auf den zu schützenden Organismus handelt.

Wie bereits am Schluss meiner ersten Mittheilung erwähnt wurde, kann aus dem Umstande, dass ein Gemisch von Serum und keimfreien

[1] Chantemesse und Widal konnten eine antitoxische Wirkung des immunisirenden Serums in ihren Fällen nicht nachweisen. Ihre Versuche wurden an Meerschweinchen angestellt.

Bakteriengiften keine toxische Wirkung zeigt, nicht geschlossen werden, dass solches Serum giftzerstörend wirke, — ein Schluss, der merkwürdiger Weise bis vor Kurzem von Behring und von fast allen Autoren, die nach ihm über „antitoxische" Wirkung gearbeitet haben, gezogen wurde.[1] Es besteht a priori offenbar noch die andere Möglichkeit, dass der Organismus der Versuchsthiere gegenüber den an und für sich unverändert gebliebenen toxischen Substanzen widerstandsfähiger gemacht wird. Für diese zweite mögliche Wirkungsweise habe ich a. a. O. den pharmacologischen Ausdruck „antagonistisch" gebraucht.

Die Frage, ob das Serum auf die Bakteriengifte oder auf den zu schützenden Organismus einwirkt, ist offenbar für Behring's Hypothese, dass die „Antitoxin-Immunität" auf der antitoxischen Wirkung des Serums beruhe, von einschneidender Bedeutung. Nur, wenn das Serum auf das Gift direct wirkt, hat jene Hypothese Berechtigung. Wenn dagegen zu erweisen wäre, dass eine derartige Wirkung nicht stattfindet, dann fiele auch jeder Grund fort, im Organismus des Serumträgers eine giftzerstörende Wirkung seines Blutes anzunehmen; damit würde es aber auch mindestens unwahrscheinlich, dass die Giftfestigkeit des Serumträgers auf der antitoxischen Wirkung seines Blutes beruht.[2]

Nun ist jene Frage, ob die Antitoxine eine zerstörende oder eine antagonistische Wirkung gegenüber den Bakteriengiften ausüben, bisher noch nicht mit Sicherheit entschieden. Ein kürzlich veröffentlichter Versuch Buchner's,[3] der zeigen soll, dass eine zerstörende Wirkung des Tetanusantitoxins auf das Tetanusgift nicht stattfindet, hat meines Erachtens keine Beweiskraft. Dagegen machen es einige andere Versuchsergebnisse — namentlich die jüngst von Behring[4] veröffentlichten — wahrscheinlich, dass die von Buchner ausgesprochene Ansicht richtig sei.

---

[1] Von der Vorstellung einer Giftzerstörung in vitro ausgehend, haben die meisten Autoren, welche den Nachweis einer antitoxischen Wirkung des Blutserums versuchten, das Gemisch von Gift und Serum erst einige Zeit nach der Bereitung den Versuchsthieren injicirt. Indessen stellte sich bei meinen Versuchen — wie ich bereits a. a. O. erwähnt und seitdem noch mehrfach bestätigt gefunden habe — heraus, dass es für das Zustandekommen des Giftschutzes gleichgültig war, ob Gift und Serum unmittelbar nacheinander und an der gleichen Stelle oder sofort nach ihrer Vermengung, oder endlich Stunden oder Tage lang nach derselben injicirt wurden. Dasselbe Resultat haben später auch Roux und Vaillard (a. a. O.) beim Tetanus-Antitoxin constatirt.

[2] Analoge Erwägungen gelten auch für die Beziehungen zwischen der immunisirenden Wirkung des Serums gegenüber lebenden Infectionserregern und der erworbenen Immunität.

[3] *Münchener medicinische Wochenschrift.* 1893. Nr. 24 und 25.

[4] *Deutsche Medicinische Wochenschrift.* 1893. Nr. 49.

Ein näheres Eingehen auf diese Frage würde uns aber zu weit von unserem Gegenstande entfernen. Ich darf deshalb hier auf ein demnächst im *Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie* erscheinendes, zusammenfassendes Referat verweisen, in dem ich die eben erwähnten Versuche, sowie die Beziehungen der immunisirenden und antitoxischen Wirkung des Blutserums zur Immunität und Giftfestigkeit einer eingehenden Erörterung unterzogen habe.

Indess, selbst wenn die antitoxische Wirkung des Serums auf Giftzerstörung beruhen sollte, die schützende Wirkung desselben gegenüber den lebenden Infectionserregern liesse sich hieraus doch nicht ausreichend erklären. Wir haben oben (S. 473 ff.) gesehen, dass die Typhusbacillen in dem schützenden Serum nicht nur zu wachsen, sondern auch Gifte zu produciren vermögen. Dieser Widerspruch zwischen den ausserhalb und innerhalb des thierischen Organismus beobachteten Wirkungen des Serums weist darauf hin, dass das Serum auf das inficirte Thier wirken, in ihm Veränderungen hervorrufen muss, durch welche die eingeführten Bacillen am Wachsthum gehindert werden.

Analoge Beobachtungen liegen bereits vor: so haben Behring[1] für den Diphtheriebacillus, Vaillard[2] für den Tetanusbacillus, Issaeff[3] für den Pneumococcus nachgewiesen, dass diese Mikroorganismen in dem schützenden Blutserum immunisirter Thiere zu wachsen und ihre Gifte zu erzeugen vermögen. Auch für diese Infectionen gilt demnach der hier gezogene Schluss. Auf anderem Wege ist kürzlich Centanni[4] auch für die Hundswuth zu ähnlich Resultaten gelangt.

---

[1] *Deutsche medizin. Wochenschr.* 1890.
[2] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1892.
[3] ebenda 1893.
[4] *Deutsche medizin. Wochenschr.* 1893.

Anhang (zu S. 460).

Versuche über präventive, gleichzeitige[1] und nachträgliche Injection des Serums bei intraperitonealer Infection mit Typhus-Cultur.

Bei den hier mitgetheilten Versuchen wurde das Serum ebenfalls intraperitoneal injicirt; bei subcutaner Injection wirkte dasselbe erst in erheblich grösseren Dosen. (Der Kürze halber ist im Folgenden Typhusbouilloncultur mit TB, Typhus-Agarcultur-Aufschwemmung mit TA bezeichnet.)

Serum Rieger. (Tab. I.)

a) Weisse Mäuse: 0·2 ccm (zweite Entnahme) reichen bei gleichzeitiger Injection von Serum und TB hin, um Mäuse von ca. 18 grm Körpergewicht gegen die sicher tödtliche Dosis TB zu schützen. (Möglicher Weise hätte hierzu schon eine noch etwas geringere Serummenge ausgereicht.) 0·8 ccm, 15 Stunden vor der Infection mit der gleichen Dosis TB injicirt, genügen nicht, um eine Maus vom angegebenen Gewicht zu schützen.

Bei der dritten Blutentnahme zeigt sich 0·1 ccm bei gleichzeitiger Injection von Serum und TB wirksam. Injicirt man das Serum 22 Stunden vor der Infection, so reichen 0·1 und 0·2 ccm nicht zum Schutze hin; 0·5 ccm erweisen sich als wirksam.

b) Meerschweinchen: 0·5 ccm (dritte Entnahme) genügen, um ein 407 grm schweres Thier vor der sicher tödtlichen Minimaldosis (1·5 ccm TA) zu schützen. Ein anderes Thier von 465 grm erhält dieselbe Menge TA und gleichzeitig 1·5 ccm Serum; es stirbt am folgenden Tage.

Serum Kunze. (Tab. I.)

Weisse Mäuse: 0·4 ccm Serum, gleichzeitig mit TB injicirt genügen zum Schutze, 0·7 ccm, 24 Stunden vor der Infection injicirt, genügen nicht.

Serum Miersbach. (Tab. I.)

a) Weisse Mäuse: 0·2 ccm, gleichzeitig mit TB injicirt, genügen zum Schutz; 24 Stunden vorher injicirt, reichen sie nicht aus.

b) Meerschweinchen: 0·2 ccm, 24 Stunden vor der tödtlichen

[1] Für „gleichzeitige Injection" wurden, wie bereits früher erwähnt, Mischungen von Serum und Typhusbouilloncultur verwendet.

Dosis TA injicirt, genügen zum Schutz; bei gleichzeitiger Injection von Serum und TA genügen selbst 3 ccm Serum nicht.

Serum Balzer. (Tab. II.)

Weisse Mäuse: Die untere Grenze liegt für gleichzeitige Injection von Serum und TB nahe bei 0·25 ccm; wird das Serum 18 Stunden vor TB injicirt, ca. bei 0·75 ccm.

Serum VI. (Tab. II.)

Meerschweinchen: 1 ccm, 20 Stunden vor der Infection injicirt, genügt zum Schutz; 5 ccm, gleichzeitig injicirt, genügen nicht.

Mit dem Serum Rieger (Tab. I.) und Balzer (Tab. II.) wurden auch Heilversuche mehrere Stunden nach der Infection angestellt. Es gelang, mit Dosen von 1 bis 2 ccm weisse Mäuse, wenn dieselben 3, in einigen Fällen sogar wenn sie 6 Stunden nach der Infection intraperitoneal injicirt wurden, Heilung der bereits deutlich erkrankten Thiere zu erzielen. Da die Krankheitsdauer bei den Controlthieren im Ganzen nur 12 bis 16 Stunden betrug, so muss dieses Resultat als ein sehr günstiges bezeichnet werden. Bemerkenswerth ist die relative Kleinheit der Dosen, die zur Rettung der Thiere ausreichte. Auch in dieser Beziehung — wie in dem Verhältniss der Serummengen, die bei präventiver und bei gleichzeitiger Injection nothwendig sind — liegen die Verhältnisse hier anders, als bei den bisher in dieser Beziehung untersuchten Infectionen, bezw. Intoxicationen.

Bei Meerschweinchen habe ich derartige Resultate nicht erzielen können, während Chantemesse und Widal bei diesen Thieren wiederholt mit weniger ccm Serum, die sie kurze Zeit nach der Infection injicirten, Erfolge hatten.

Die Cholera in der Bukowina im Jahre 1893.[1]

Geschildert von

Regierungsrath Dr. **Basil Kluczenko**

und

Regimentsarzt Dr. **Ludwig Kamen.**

(Hierzu Taf. XII u. XIII.)

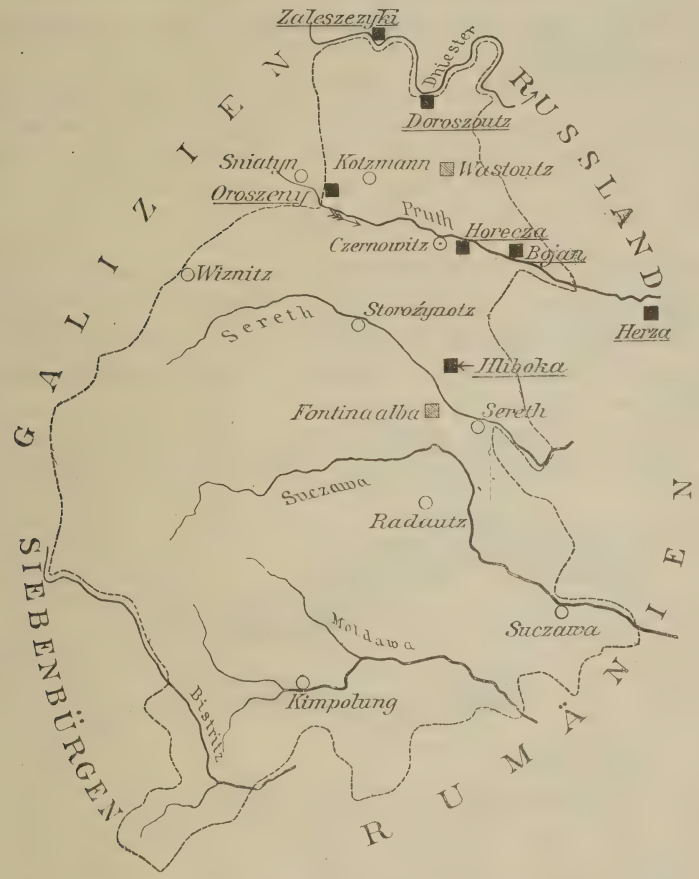
Trotz wiederholten Ausbruches heftiger Choleraepidemieen in Russland knapp an der bukowinischen Grenze blieb die Bukowina völlig cholerafrei und erwies sich auf diese Weise geradezu immun gegen eine Choleraverschleppung von Russland aus. Diese auffallende Erscheinung lässt sich jedoch durch zweierlei Momente erklären. Erstens durch die spärlichen Communicationsmittel und den, überdies noch durch strenge Passvorschriften und eine ärztliche Revisionsanstalt für Reisende an der Grenze erschwerten Grenzverkehr mit Russland, wodurch sowohl die Möglichkeit einer Einschleppung von Cholera durch Kranke, als auch einer directen Uebertragung von Individuum auf Individuum wenn auch nicht ganz ausgeschlossen, so doch auf das geringste Maass reducirt wurde.

Das zweite, nicht minder wichtige Moment, welches auf Grund der bei den in den letzten Jahren in Europa aufgetretenen Choleraepidemieen gemachten Erfahrungen, nach welchen den Flussläufen eine wesentliche Rolle bei der Weiterverbreitung der ersteren zukäme, beruht, wäre demnach in den hydrologischen Verhältnissen unseres Landes zu suchen. Sämmtliche Gewässer Bukowinas, darunter sechs grössere Flüsse, als: Dniester, Pruth, Sereth, Suczawa, Moldawa und die Bistritz, haben nun in Folge der vom Karpathengebirge allmählich nach Osten gegen die russischen Steppen abfallenden Terrainformation einen von Westen nach Osten ge-

[1] Eingegangen am 9. December 1893.

richteten Lauf. So lange also die Cholera nur die östliche Grenze bedrohte, war die Gefahr einer Cholerainvasion, wenn die erwähnten Erfahrungen nicht trügten, eine wesentlich geringere. Sie wurde aber in

Herzogthum Bukowina.



■ *Orte mit Fällen von constatirter Cholera asiatica.*
■← *Orte mit von aussen eingeschleppten Fällen von Cholera.*
■ *Orte mit choleraverdächtigen Todesfällen, in welchen Cholera nicht constatirt wurde.*

demselben Momente imminent, als durch die an der Eisenbahnstrecke Woronienka-Marmaros-Sziget beschäftigten Arbeiter, welche durch den Ausbruch der Cholera in ihrer Colonie von Panik ergriffen nach allen

Richtungen zerstoben, die Cholera nach Galizien verschleppt wurde und daselbst vorwiegend in einigen am oberen Laufe des Pruthflusses gelegenen Ortschaften, wie Delatyn, Tulukow, sich einnistete. Thatsächlich verflossen kaum einige Wochen, als auch die Bukowina von der Seuche heimgesucht wurde, welche, wenn sie auch Dank den getroffenen energischen Massnahmen auf wenige Fälle beschränkt blieb, dennoch sich in den einzelnen Fällen als Erkrankung schwersten Grades erwies und die meisten hiervon Betroffenen dahinraffte.

Diese in den Monaten August, September, October und November vorgekommenen Cholerafälle, welche sich nach ihrer Provenienz in drei Gruppen eintheilen lassen, mögen nun im Nachstehenden geschildert werden:

I. Gruppe.

In der Zeit vom 16. bis 25. August erkrankten zunächst in der zu Czernowitz gehörenden Vorstadt Horecza, welche von einer bäuerlichen Bevölkerung bewohnt wird, zwei Männer und ein Weib an Cholera, von welchen zwei Personen (ein Mann und ein Weib) starben und eine genas. Diese Fälle waren:

1. Fall. Ilie Piwin, 46 Jahre alt, wohnhaft in dem auf der Planskizze mit Nr. 1 bezeichneten Hause, war seit Jahren in einer am Pruth-

Skizze 1.

flusse befindlichen Wassermühle beschäftigt. Derselbe hat weder seit vielen Monaten seinen Wohnort verlassen, noch sind bei ihm fremde Personen ein-

gekehrt oder ihm irgend welche aus Choleragegenden stammende Gegenstände zugekommen. Es ist jedoch sicher gestellt worden, dass er in der letzten Zeit nach einem Hochwasser aus dem oberen Laufe des Pruthflusses herabgeschwemmte Bunnenbestandtheile (Faschinen) aus dem Wasser herauszufischen und stets nur Pruthwasser in grossen Mengen zu geniessen pflegte. Auch soll derselbe seit längerer Zeit an Verdauungsbeschwerden gelitten haben. Am 16. August ging Piwin mit Tagesanbruch in die Mühle, wo er jedoch einige Stunden darauf unter Erbrechen und Abführen erkrankte. Trotz herbeigeholter ärztlicher Hülfe starb er in seiner Behausung, in welche er sich mühsam hineingeschleppt hatte, nach dreissigstündigem Krankenlager am 17. August.

Die 20 Stunden post mortem vorgenommene Obduction ergab folgenden Befund:

Bei der äusseren Besichtigung der Leiche fällt vor Allem die bedeutende bläulich violette Verfärbung der Hautdecken, besonders an der Vorderseite der unteren Extremitäten auf.

Bei der inneren Besichtigung findet sich das Peritoneum parietale und viscerale mässig injicirt, der Glanz etwas vermindert.

Im Magen eine mässige Menge eines dünnbreiigen Inhaltes; die Schleimhaut mit zähem Schleime bedeckt, verdickt und aufgelockert.

Der Dünndarm intensiv geröthet, die Blutgefässe stark injicirt; in demselben eine mässige Menge dünnbreiigen röthlich gefärbten Inhaltes. Die Schleimhaut geschwellt, injicirt und überdies mit zahlreichen Ecchymosen und bis 2 cm langen Erosionen bedeckt, die Follikel geschwellt.

Der Dickdarm ebenso beschaffen wie der Dünndarm, jedoch mit einem röthlich gefärbten, dünnflüssigen Inhalte prall gefüllt.

Die Milz klein, gerunzelt, die Nieren blass; das Blut von theerartiger Beschaffenheit.

Die Harnblase leer.

Obzwar der Befund in mancher Beziehung von dem typischen Obductionsbefunde bei Cholera abwich, war doch der Verdacht auf Cholera asiatica gerechtfertigt und es wurden deshalb an Ort und Stelle die Anstalten zur bakteriologischen Untersuchung des Falles getroffen, deren Resultat weiter unten erörtert wird.

2. Fall. Am 19. August erkrankte in einem benachbarten Hause — auf der Planskizze mit Nr. 2 bezeichnet — die 38 Jahre alte Häuslerin Sofronia Akseniuk unter choleraverdächtigen Symptomen. Nach kurz dauerndem Unwohlsein stellte sich häufiges Erbrechen und profuse Diarrhoeen sowie sehr intensive Wadenkrämpfe ein, es trat alsbald das Stadium algidum ein, die Temperatur sank unter die Norm, die Haut wurde kühl und livid, die Stimme heiser, der Radialpuls nicht fühlbar und die Kranke starb trotz Anwendung von Excitantien am 21. August Mittags.

Der Obductionsbefund war bis auf geringere Veränderungen im Dickdarm mit dem bei der ersten Leiche gleichlautend.

Was den Infectionsmodus in diesem Falle anbelangt, so wurde erhoben, dass das Weib dem zuerst erkrankten Piwin in seinen letzten Lebensstunden Hülfe geleistet hat. Der Ausbruch der Krankheit erfolgte also hier in längstens drei Tagen nach der stattgefundenen Infection.

3. Fall. Am 25. August erkrankte der Ehegatte der Obbenannten, der 42 Jahre alte Nistor Akseniuk unter Erbrechen und Diarrhoe, welche Erscheinungen jedoch nur zwei Tage anhielten. Unter energischer Calomelbehandlung besserte sich der Zustand und der Mann genass nach drei Tagen. In den Darmentleerungen wurden Koch'sche Kommabacillen nachgewiesen. In diesem Falle dauerte das Incubationsstadium ca. sechs Tage. Die Hausgenossen des Piwin, nämlich dessen Gattin und zwei Kinder im Alter von 10 und 15 Jahren, sowie ein 10 Jahre altes Kind der Akseniuk blieben gesund, während ein zweites Kind, ein zwei Monate alter Säugling unter den Erscheinungen von Fraisen zwei Tage nach dem Ableben der Mutter starb.

Die verseuchten Häuser wurden sammt ihrer nächsten Umgebung gründlich desinficirt und deren Einwohner in denselben 10 Tage internirt, während welcher Zeit sie mit entsprechenden Nahrungsmitteln auf Kosten der Stadtgemeinde versehen wurden.

Ein neuer Fall kam in der Vorstadt Horecza in der Folge nicht vor.

Was die Infectionsursache beim Falle Piwin anbelangt, muss dieselbe nach Ergebniss der gepflogenen gründlichen Erhebungen auf den Genuss des mit Choleradejectionen verunreinigten Pruthwassers zurückgeführt werden. Die Möglichkeit einer solchen Infection war ja bei dem Umstande, dass der nächste am Pruthflusse gelegene galizische Seuchenherd, die Ortschaft Tulukow ca. 80 km von Horecza entfernt sich befand, bei der raschen Strömung des Pruthwassers, welches bei mittlerem Wasserstande mit der Geschwindigkeit von $1 \cdot 8^{m}$ in der Secunde fliesst, daher die ganze Strecke von Tulukow bis Horecza binnen 12 bis 15 Stunden zurücklegt, und demgemäss ganz geeignet ist, namentlich auf festen Substraten, wie Pflanzenwurzeln, Weidenruthen und auf ähnlichen Substanzen haftende Verunreinigungen auf weite Strecken zu verschleppen, a priori nicht von der Hand zu weisen. Auch jene Möglichkeit ist nicht auszuschliessen, dass an Choleradiarrhoe erkrankte Flösser ihre Darmentleerungen in den Pruthfluss in der Nähe von städtisch Horecza abgelagert haben.

Dass aber thatsächlich das Flusswasser der Träger der Infectionskeime war, wurde durch die folgenden zwei Cholerafälle nahezu bis zur Evidenz dargethan.

4. Fall. Ilie Wazny, 37 Jahre alt, Flösser aus der im Bezirke Wiznitz gelegenen Gemeinde Podzaharysz, begab sich am 16. August bei vollster Gesundheit in die am Pruthflusse gelegene Gemeinde Zeleneu, Bezirk Kotzmann, um dort ein Floss zuzurichten. Am 20. August bestieg er mit zwei anderen Männern das Floss, um dasselbe nach Russland zu befördern. Am 24. August erreichten sie das Flussgebiet der Stadt Czernowitz, wo sie sich jedoch nur ganz kurz aufhielten, ohne das Floss zu verlassen. Am 26. August langten sie an der österreichisch-russischen Grenze bei Nowosielitza an, wo Wazny bereits seinen Genossen über heftiges Unwohlsein, als Kopfschmerzen und heftiges „Reissen" in den oberen und unteren Extremitäten klagte. Da dieses Unwohlsein nicht nachliess, beschloss er das Floss zu verlassen und die Heimreise zu Fuss anzutreten. Während des Rückweges verschlimmerte sich aber sein Zustand derart, dass vorüberfahrende Fuhrleute sich aus Mitleid bewogen fühlten, ihn auf den Wagen aufzunehmen und ihn bis nach Bojan zu führen, woselbst sie ihn absetzten.

Daselbst wurde er jedoch alsbald von heftigem Erbrechen und Diarrhoeen befallen, in welchem Zustande er über Anordnung des herbeigeholten Gemeindearztes in das Choleraisolirhaus überführt wurde, woselbst er nach 24 Stunden starb. Während der Fahrt am Pruthflusse soll er nach eigener Aussage grosse Mengen Flusswasser genossen haben und muss auch hier bei dem Umstand, als ein anderer Infectionsmodus gänzlich ausgeschlossen ist, die Entstehung dieses Falles auf den Genuss des Flusswassers zurückgeführt werden.

Da in den aus den in vivo entnommenen Dejectis angelegten Peptonvorculturen die Koch'schen Kommabacillen fast in Reincultur vorgefunden wurden, konnte von der Vornahme der Obduction Umgang genommen werden.

5. Fall. Am 2. August, also zu einer Zeit, wo in der Bukowina noch keine Cholera bestand, begab sich ein Trupp von 14 Arbeitern, zumeist aus der Gemeinde Hliboka des Serether Bezirkes nach Rumänien, um in der Gegend von Herza im rumänischen Bezirke Dorohoi im Pruthflusse Schotter zu graben. Am 21. August starb nach kurzer mit Erbrechen und Diarrhoe einhergehenden Erkrankung einer von diesen Arbeitern; am 23. August starben weitere drei Mann und noch am 24. August kam ein Todesfall vor. In Folge dieser Todesfälle ergriffen die restlichen Arbeiter die Flucht. Einer derselben, Hacz Jageniak, 52 Jahre alt, welcher sich am 24. August flüchtete, erkrankte am 25. August in einem rumänischen Dorfe unter heftigem Erbrechen, profusen Diarrhoeen und Wadenkrämpfen, erholte sich jedoch nach zwei Tagen und kam, auf Schleichwegen die Grenze übertretend, am 28. August in seiner Heimatgemeinde Hliboka an, wo er sogleich gefasst und im Choleraisolirhause untergebracht wurde. Hier stellte sich noch spärliches Erbrechen und leichte Diarrhoe ein. Nach einigen Tagen genas er gänzlich und konnte am 8. September aus dem Nothspitale entlassen werden. Selbstverständlich wurden seine Effecten einer gründlichen Desinfection unterzogen. Derselbe gab an, dass sowohl er als auch seine Gefährten Pruthwasser in grossen Mengen getrunken hätten.

Da auch hier durch die rumänischen Sanitätsorgane eine Einschleppung der Cholera nach Herza aus den an der unteren Donau gelegenen Seuchenherden (Galatz, Braila) völlig ausgeschlossen und dem gegenüber ein anderer Infectionsmodus nicht eruirt werden konnte, muss die Entstehung der Herzaer Fälle ebenfalls auf eine Infection durch das Pruthwasser zurückgeführt werden, welche Annahme durch das zeitliche Zusammenfallen dieser mit den in Horecza und Bojan vorgekommenen Erkrankungen eine wesentliche Stütze erfährt.

An diese Gruppe von Choleraerkrankungen, welche auf eine Flusswasserinfection zurückzuführen sind, schliesst sich eine zweite Gruppe von Fällen an, deren Provenienz nicht mit Sicherheit zu eruiren war, welchen aber wahrscheinlich eine Contactinfection zu Grunde liegen dürfte.

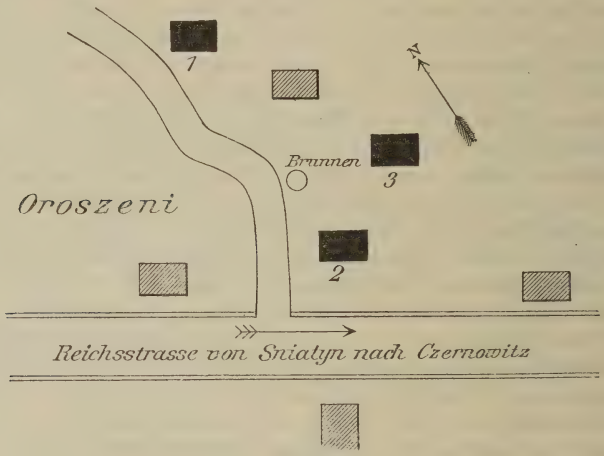
Diese Fälle kamen in Oroszeny, einer knapp an der galizischen Grenze gelegenen Ortschaft, durch welche eine Hauptverkehrsader zwischen Galizien und der Bukowina, die Reichsstrasse von Czernowitz nach Sniatyn, führt, im Zeitraum vom 14. bis 17. September vor und hatten folgenden Verlauf:

II. Gruppe.

6. Fall. Am 14. September erkrankte der vier Jahre alte Olexa, Sohn des Grundwirthes Ostaf Polowaniuk, in dem in der Skizze Nr. 2 mit Nr. 1 bezeichneten Hause. Derselbe war ein schwächliches Kind, welches im Vorjahre eine schwere Masernerkrankung überstanden hatte. Die Krankheit begann mit allgemeinem Unwohlsein, zu welchem sich bald Erbrechen und profuse Diarrhoeen hinzugesellten. Die Stühle waren flüssig und farblos. Das Kind verfiel rasch und starb am 18. September, also nach viertägigem Krankenlager.

Bei der 24 Stunden p. m. ausgeführten Obduction wurde folgender Befund festgestellt:

Die Leiche eines vierjährigen Knaben von schwächlichem Körperbau und bedeutender Abmagerung. Am Rücken und an den unteren Extremitäten ausgedehnte Todtenflecke. Todtenstarre.



Skizze 2.

Das Peritoneum klebrig, mit zäher, fadenziehender Flüssigkeit bedeckt, mässig geröthet, die Blutgefässe mässig injicirt.

Im erweiterten Magen breiig flüssigen, gelblichen Inhalt, die Schleimhaut geschwellt, ziegelroth gefärbt und mit mässiger Schleimauflagerung bedeckt.

Die dünnen Gedärme fast leer und contrahirt, die Schleimhaut geschwellt, röthlich verfärbt, die Follikel und die Peyer'schen Plaques geschwellt und weisslich verfärbt. Die Schleimhautoberfläche mit zähen, schleimigen, klebrigen und röthlich gefärbten Massen bedeckt.

Der Dickdarm ebenso beschaffen wie der Dünndarm.

Die Nieren vergrössert, Kapsel leicht abziehbar, die Oberfläche glatt, das Gewebe brüchig. Die Rindensubstanz hebt sich durch ihre gelbliche Farbe von den röthlichen Pyramiden ab. Sowohl in der Rinde als auch an der Nierenoberfläche zahlreiche punktförmige Ecchymosen.

Das Blut dunkel, flüssig.

Die Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen vergrössert, saftig und röthlich gefärbt.

Die Milz von normaler Grösse und Beschaffenheit, die Harnblase leer.

Wenn auch in diesem Falle der Obductionsbefund bei den vorhandenen chronischen Veränderungen des Verdauungstractes nicht mit Sicherheit auf Cholera schliessen liess, so war doch der Verdacht auf letztere mit Rücksicht auf den Krankheitsverlauf, sowie auf das gleichzeitige Auftreten von zwei neuen, unter Erbrechen und Diarrhoeen einhergehenden Erkrankungen in zwei Nachbarhäusern vollauf gerechtfertigt und fand auch schliesslich durch die bakteriologische Untersuchung volle Bestätigung.

Fall 7. Wasyl Rybka, Grundwirth und Tischler, 45 Jahre alt, in dem auf der Planskizze mit Nr. 2 bezeichneten Hause wohnhaft, übernachtete vom 13. auf den 14. September in einer an der galizischen Grenze gelegenen, von einem Bache getriebenen Mühle und ging am 14. September auf Arbeit, welche in der Eindeckung eines ebenfalls an der galizischen Grenze gelegenen Wirthshauses bestand. Gleich bei Beginn der Arbeit fühlte er sich jedoch unwohl und trank aus einem in der Nähe befindlichen Brunnen, worauf sich jedoch sofort Erbrechen und heftiges Abweichen einstellte, zu welchem auch in der Folge Wadenkrämpfe hinzutraten. Er wurde mittels Wagen in seine Behausung überführt, woselbst sich sein Zustand unter dem Gebrauche von heissem Thee, Glühwein und Abreibungen des Körpers so besserte, dass er nach drei Tagen als vollkommen genesen betrachtet werden konnte. Auch hier wurde die Diagnose auf Cholera asiatica mit Rücksicht auf die dargebotenen Erscheinungen und im Zusammenhange mit den übrigen zwei Fällen gestellt, obwohl die bakteriologische Untersuchung der Dejectis aus dem Grunde nicht vorgenommen werden konnte, da zu der Zeit, wo der Fall den Behörden zur Kenntniss kam, der Mann schon ziemlich hergestellt war und keine Entleerungen mehr hatte.

Fall 8. Osias Zimmer, 28 Jahre alt, Händler, im Hause Nr. 3 der Planskizze wohnhaft, erkrankte in der Nacht vom 17. auf den 18. September unter schweren Symptomen. Ob die Krankheit von Erbrechen und Abweichen begleitet war, konnte nicht eruirt werden, da die Angehörigen desselben diesbezüglich falsche Angaben machten zu dem Zweck, um den eventuellen Choleraverdacht in Folge eines namentlich bei der niederen mosaischen Bevölkerung tief eingewurzelten Aberglaubens, die Aerzte hätten das Recht, jeden Cholerakranken zu vergiften, abzulenken, was sie auch veranlasste, jedes Medikament zu verweigern. Der Kranke verfiel auch rapid und stellte sich schon am Abend des 18. das Stadium algidum mit subnormaler Temperatur, kühlen, bläulich verfärbten Hautdecken, verfallenem Gesichte, heiserer, schwacher Sprache und nicht mehr fühlbarem Radialpuls ein. Exitus letalis am 19. September.

Bei der 18 Stunden p. m. vorgenommenen Autopsie wurde nachstehender Obductionsbefund aufgenommen:

Die Hautdecken cyanotisch mit reichlichen dunklen Todtenflecken. Todtenstarre stark entwickelt. Der Unterleib kahnförmig eingefallen. Das Bauchfell rosenroth gefärbt, mit einer zähen, klebrigen Flüssigkeit bedeckt, die Gefässe injicirt.

Der Magen erweitert, enthält eine mässige Menge einer weisslichen Flüssigkeit, die Schleimhaut blassröthlich, mässig geschwellt.

Die Gedärme erweitert, mit flüssigem Inhalte schwappend gefüllt.

Im Jejunum reichlicher reiswasserähnlicher, mit zahlreichen Flocken untermengter, im Ileum schleimiger, grauröthlicher Inhalt. Die Schleimhaut des Dünndarmes geschwellt, ebenso auch die Follikel und die Peyer'schen Plaques, die erstere röthlich verfärbt, im Ileum mit zahlreichen Ecchymosen bedeckt.

Im Dickdarme eine mässige Menge eines dickflüssigen, grauröthlichen Inhaltes, die Schleimhaut von gefleckterm Aussehen. insofern als an der geschwellten und gerötheten Schleimhaut zahlreiche gelblich gefärbte Stellen wahrgenommen werden, an welchen die Schleimhaut ihres Epithels beraubt ist. Ausser diesen Epithelverlusten finden sich die Follikel in kleine, runde, mehr oder weniger tiefe Geschwüre umgewandelt. Die Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen geschwellt, succulent, röthlich gefärbt.

Die Milz geschrumpft, die Leber mässig gross, das Gewebe brüchig, in den Geweben dickflüssiges, dunkles Blut.

Die Nieren mässig gross, Kapsel leicht abziehbar, die Oberfläche glatt, die Rindensubstanz blass gelblich, die Pyramiden röthlich, das Nierengewebe trocken und brüchig.

Im Darminhalt wurden bakteriologisch Koch'sche Kommabacillen nachgewiesen.

Wie schon vorher erwähnt wurde, liess sich die Provenienz dieser Fälle nicht mit Sicherheit nachweisen; der Verdacht liegt jedoch nahe, dass bei der Lage der Ortschaft und insbesondere der verseuchten Häuser an der frequenten Reichsstrasse eine Verschleppung der Seuche aus den nahegelegenen galizischen Choleraherden durch Reisende, Bettler u. A. stattgefunden haben konnte. Auf diese Weise dürften die ersten zwei Oroszenyer Fälle entstanden sein, während Osias Zimmer seine tödtliche Erkrankung sich bei einem derselben geholt haben mochte.

III. Gruppe.

Nachdem zu diesen im Vorhergehenden geschilderten Cholerafällen im Laufe der nächsten Wochen keine neuen Erkrankungen hinzugetreten waren, hatte man sich schon der Hoffnung hingegeben, dass wenigstens für heuer die Choleragefahr gebannt sei, als gegen alles Erwarten aus dem am rechten Ufer des Dniesterflusses gelegenen Doroszautz Meldungen über mehrere choleraverdächtige Erkrankungen und Todesfälle einliefen. Diese Fälle waren:

9. Fall. Zoja Anaka, Bäuerin, 35 Jahre alt, seit mehreren Jahren kränklich. Erkrankte in der Nacht vom 29. auf den 30. October und starb in der Nacht vom 30. auf den 31. desselben Monats nach 36stündigem Krankenlager. In ihrem Hause wurde nie ein anderes als das Flusswasser getrunken. (I. der Skizze 3.)

10. Fall. Peter Masikiewicz, 40 Jahre alt, Häusler, welcher bei der Vorigen und ihrem Vater bedienstet war und die Leiche der ersteren auf den Friedhof tragen half, erkrankte am 1. November unter typischen Choleraerscheinungen und starb am 6. November. (II. der Skizze 3.)

11. Fall. Pentelei Georgitza, 64 Jahre alt, Vater der Anaka, erkrankte am 2. November, genas jedoch nach achttägigem Krankenlager. (III. der Skizze 3.)

Skizze 3.

12. Fall. Axana Watamanczuk, 35 Jahre alt, Häuslerin, hat die Leiche der Anaka gewaschen; erkrankte am 3. und starb am 8. November. (IV.) Erst nachdem die letzteren drei Choleraerkrankungen aufgetreten waren, kam die Sache zur Kenntniss der Behörden, welche sofort die nöthigen Massnahmen anordneten und die bakteriologische Untersuchung dieser Fälle veranlassten, durch welche auch bei diesen sowie bei den weiter noch hinzugetretenen acht Fällen das Vorhandensein der asiatischen Cholera sicher erwiesen wurde.

Diese weiteren acht Fälle waren:

13. Fall. Maria Georgitza, 56 Jahre alt, Frau des Pentelei (Fall 11). Erkrankte am 6. und starb am 14. November. (V.—II.)

14. Fall. Genia Ostapowicz, 7 Jahre alt, hat im vorigen Jahre Dysenterie überstanden und war seit der Zeit schwach und kränklich. Erkrankte am 6. November unter den Symptomen einer Choleradiarrhoe, um sich aber nach einigen Tagen wieder zu erholen. Am 16. November zeigte sich an den Extremitäten ein rubeolaförmiges Exanthem, es bildete sich ferner am Kreuze ein Decubitus aus; trotz der hinzugetretenen septischen Erscheinungen befindet sich das Kind gegenwärtig am Wege der Besserung. (VI.)

15. Fall. Iwan Menelek, 35 Jahre alt, Häusler, kam angeblich mit den ersteren in keine Berührung, trank jedoch sowie die Genia Ostapowicz ausschliesslich Dniesterwasser. Erkrankte am 8. und starb am 11. November. (VII.)

16. Fall. Peter Budzinski, 21 Jahre alt. Erkrankte am 8. November, genas jedoch nach achttägigem Krankenlager. Gab an, weder mit einem der Erkrankten in Berührung gekommen zu sein, noch Flusswasser getrunken zu haben. (VIII.)

17. Fall. Libe Halpern, $5^1/_2$ Jahre alt. Erkrankte am 12. und starb am 17. November. (IX.)

18. Fall. Wasyla Wyjczuk, 26 Jahre alt, Bäuerin, wohnhaft im Nachbarhause, erkrankte am 14. November; nach 4 Tagen trat Besserung ein, und die Kranke schien genesen zu wollen; doch verschlimmerte sich wiederum ihr Zustand und es trat schliesslich am 22. November der Tod ein. (X.)

19. Fall. Aksenti Gryfel, 38 Jahre alt, erkrankte am 17. und genas am 25. November. (XI.)

20. Fall. Wasyl Bentanko, 45 Jahre alt, erkrankte am 19. und starb am 20. November. (XII.)

Es unterliegt keinem Zweifel, dass, wenn auch nicht bei allen diesen Fällen die Entstehungsweise sicher nachgewiesen werden kann, dennoch der erste Fall den Ausgangspunkt der sich in Doroszoutz Falles (Goja Anaka) ward aber klar, als über eine dahin gerichtete Anfrage etablirten Cholera-epidemie bildet. Die Provenienz dieses ersten der bukowinaer Landesregierung von der politischen Behörde in Zaleszcyki eine Mittheilung einlief, dass in dieser ca. 20 Kilometer flussaufwärts am Dniester gelegenen galizischen Stadt eine am Flusse wohnende Wäscherin am 26. October an Cholera erkrankt und am 28. October gestorben war. Bei dem Fehlen sonstiger, die Entstehung des ersten Doroszoutzer Falles erklärender Momente, sind wir wohl gezwungen, eine Flusswasserinfection anzunehmen, da sowohl die näheren Umstände, als: die Beschäftigung der Zaleszcyker Cholerakranken, welche von den ersten Krankheitserscheinungen überrascht, die Dejecta am Orte ihrer Thätigkeit, am Flusse, abgesetzt haben dürfte, ferner die Lage des Wohnhauses der ersten Doroszoutzer Erkrankten nahe am Flusse und deren Gewohnheit, das Flusswasser als Trinkwasser zu benutzen, als auch die zeitliche, einem dreitägigen Incubationsstadium entsprechende Reihenfolge dieser zwei Erkrankungen diese Annahme als vollkommen plausibel erscheinen lassen, wenn auch der Nachweis von Kommabacillen in dem an uns erst am 13. November eingesendeten Dniesterwasser nicht gelang.

Der Sectionsbefund war bei allen obducirten Leichen ein charakteristischer und mit jenen der uncomplicirten, früher beschriebenen Fälle identisch.

In Anschluss an diese Fälle asiatischer Cholera theilen wir noch zwei gleichzeitig mit der ersten Gruppe der Cholerafälle beobachtete Erkrankungen mit, welche zwar unter dem klinischen Bilde der ersteren tödtlich verliefen, in welchen jedoch theils der Nachweis der Koch'schen Komma-

bacillen nicht gelang, theils durch die nachträgliche mikroskopische Untersuchung der Darmschnitte eine andere Affection eruirt wurde:

1. A. A., 35 Jahre alt, Obstlerin aus der Gemeinde Klimoutz, Bezirk Sereth, hielt sich in der Stadt Czernowitz längere Zeit behufs Obsthandels auf und führte daselbst einen leichten Lebenswandel. In der Nacht vom 24. auf den 25. August nahm sie Theil an einem Trinkgelage und erkrankte schon am 25. an heftigen Leibschmerzen, Erbrechen und Abweichen. Der herbeigeholte Arzt gab die Möglichkeit einer Choleraerkrankung zu und ordnete die Ueberführung des Weibes in das Krankenhaus an. Während nun die Anstalten hierzu getroffen wurden, flüchteten sich die Angehörigen sammt der Kranken und trafen am 26. August in Fontina alba (Bezirk Sereth) ein, woselbst jedoch die Kranke Mittags starb. Durch die von ihrer Flucht verständigte Behörde wurde constatirt, dass die Erkrankte während der mehrstündigen Wagenfahrt in Folge hochgradiger Schwäche den Wagen nicht verlassen konnte und dass sie während eines Aufenthaltes mehrere Male erbrochen hatte. Bei ihrer Ankunft in Fontina alba bot sie ganz das Bild einer Cholerakranken, hatte heftige Unterleibsschmerzen, Wadenkrämpfe und es soll überdies Anurie bestanden haben.

Die Obduction ergab folgenden Befund:

Die Hautdecken livid, am Rücken ausgebreitete dunkle Todtenflecke. Todtenstarre ziemlich stark ausgeprägt. Lungen unverändert. Im Herzen dunkles, flüssiges Blut. Die Milz klein, gerunzelt. Die Nieren klein, derb, mässig hyperämisch. Der Magen durch Gase ausgedehnt, sonst leer, abnorm erweitert. Am Pylorustheil stark ausgeprägte Gefässinjection nebst zahlreichen punktförmigen Blutaustretungen über der Schleimhaut. Der obere Dünndarmabschnitt ausserordentlich blass, die Schleimhaut ohne wahrnehmbare Veränderungen. Die Schleimhaut des unteren Abschnittes mit weisslicher, schleimiger Auflagerung bedeckt, in der Nähe der Ileocoecal geröthet, die Epithelschichte leicht abstreifbar, die Follikel geschwellt. Daselbst ein trüber, bräunlich gefärbter, wenig faeculent riechender Inhalt.

Dickdarm normal. Harnblase gefüllt.

Mit Rücksicht auf diesen Befund und den negativen Ausfall der bakteriologischen Untersuchung erscheint die Annahme, dass es sich hier um eine Gastro-Enteritis wahrscheinlich toxischen Ursprunges (Alkohol) gehandelt hat, vollkommen gerechtfertigt. Thatsächlich ereignete sich unter den Personen, welche sich mit der Kranken befasst hatten, weder in Czernowitz, noch in ihrem Sterbeorte ein zweiter choleraverdächtiger Erkrankungsfall.

2. A. Watritz, Grundwirt aus Wasloutz, Bezirk Czernowitz, erkrankte am 29. August unter heftigem Erbrechen und Abweichen, zu welchem sich später auch Wadenkrämpfe hinzugesellten. Derselbe war weder in einer Choleragegend, noch ist er mit Personen aus solchen in Berührung gekommen. Auch hat derselbe weder Schwämme, noch irgend welche andere verdächtige Speisen genossen. Der Zustand verschlimmerte sich rasch und es trat denn auch nach 48stündigem Krankenlager der Tod am 31. August ein.

Von dem Sectionsbefunde theilen wir folgende für die Beurtheilung dieses Falles wichtige Punkte mit. Der Magen leer, zusammengezogen, die

Schleimhaut mit einer dicken, schmutzig gelben Schleimschicht bedeckt, stark injicirt und von zahlreichen kleinen Blutaustretungen durchsetzt.

Der Peritonealüberzug des Dünn- und Dickdarmes röthlich, im letzteren eine mässige Menge eines röthlichen, dickflüssigen Inhaltes. Die Schleimhaut des ganzen Darmtractus geröthet, geschwellt und mit zahlreichen Blutaustretungen bedeckt.

Die Nieren blutreich, Milz und Leber unverändert, die Harnblase leer.

Weder in dem in vivo entnommenen noch in dem bei der Section gewonnenen Darminhalte konnten Kommabacillen nachgewiesen werden. Die mikroskopische Untersuchung der Dünndarmschnitte, welche weiter unten ausführlich mitgetheilt wird, ergab als Todesursache sogenannte Darmdiphtherie.

Diese zwei Fälle, deren klinischer Verlauf der Cholera asiatica so täuschend ähnlich war, dass erfahrene Aerzte jeden Zweifel darüber, dass es sich um Cholera handle, für ausgeschlossen hielten, haben wir aus dem Grunde ausführlich mitgetheilt, um auf die hohe praktische Bedeutung einer genauen und gewissenhaften bakteriologischen Untersuchung hinzuweisen. Während diese einerseits uns dort die Gefahr offenbart, wo man sie kaum suchen möchte, zeigt sie uns andererseits die Grundlosigkeit unserer Befürchtungen, entlastet uns von der Sorge um das Schicksal der unserer Obsorge anvertrauten Bevölkerung, befreit diese vom Alpe der Cholerafurcht und lässt uns die ausserordentlichen und überdies immer kostspieligen sanitären Massnahmen zielbewusst nur dort in Anwendung bringen, wo sie wirklich erforderlich sind. Die bakteriologische Untersuchung allein ist es, welche uns bei dem mannigfachen Bilde, unter welchem die Cholera auftritt, eine genaue Auskunft über den Charakter des Krankheitsfalles geben kann, was insbesondere dort von Wichtigkeit ist, wo die Cholera, wie im Fall 7, in welchem sie sich im Anschluss an eine chronische Enteritis entwickelt hat, zu einer anderen, ob chronischen oder acuten Affection des Magendarmcanals hinzutritt. Daraus ergiebt sich die Nothwendigkeit der bakteriologischen Untersuchung insbesondere in solchen Fällen, in welchen die Krankheit unter einem abnormen Bilde verläuft oder wo die charakteristischen Erscheinungen zum Theil durch solche einer daneben bestehenden Krankheit gedeckt sind, von selbst und es erscheint immer wünschenswerth, dass namentlich dort, wo die Seuche mehr ein sporadisches Auftreten zeigt, die Untersuchung möglichst auf alle verdächtigen Fälle ausgedehnt werde.

Was nun noch die zur Eindämmung der Choleraerkrankungen getroffenen Massnahmen anbelangt, sei nur kurz erwähnt, dass diese hauptsächlich im strengsten Verbot des Flusswassergenusses, in der Internirung der Familien, in welchen die Erkrankungsfälle vorgekommen sind, in den verseuchten Häusern und ausgiebiger Desinfection, zu welcher von der

Fortlauf. Zahl	Ort	Name	Stand	Alter	Erkrankt	Genesen am	Gestorben
1	Horecza	Ilie Piewin	Müller	46	16./8.	—	17./8.
2	„	Sofronio Akseniuk	Häuslerin	38	19./8.	—	21./8.
3	„	Nistor Akseniuk	Häusler	42	25./8.	28./8.	—
4	Pruthfluss	Ilie Wazny	Flösser	37	26./8.	—	27./8.
5	Herza	Hacz Jageniak	Arbeiter	52	25./8.	8./9.	—
6	Oroszeny	Ostafi Polowaniuk	Bauernsohn	4	14./9.	—	18./9.
7	„	Wasyl Rybka	Grundwirth	45	14./9.	20./9.	—
8	„	Osias Zimmer	Händler	28	17./9.	—	19./9.
9	Doroszoutz	Zoja Anaka	Bäuerin	35	29./10.	—	31./10.
10	„	Peter Masikiewicz	Häusler	40	1./11.	—	6./11.
11	„	Pentelei Georgitza	Bauer	64	2./11.	10./11.	—
12	„	Axana Watamanczuk	Häuslerin	35	3./11.	—	8./11.
13	„	Maria Georgitza	Bäuerin	56	6./11.	—	14./11.
14	„	Genia Ostapowicz	Häuslerstochter	7	6./11.	14./11.	—
15	„	Iwan Menelek	Häusler	35	8./11.	—	11./11.
16	„	Peter Budzinski	Bauernsohn	21	8./11.	16./11.	—
17	„	Libe Halpern	Händlerstochter	$5^1/_2$	12./11.	—	17./11.
18	„	Wasyla Wyjczuk	Bäuerin	26	14./11.	—	22./11.
19	„	Aksenti Gryfel	Bauer	38	17./11.	25./11.	—
20	„	Wasyl Bentanko	Bauer	45	19./11.	—	20./11.
					Summa	7	13

frisch bereiteten Kalkmilch der ausgiebigste Gebrauch mit vortrefflichem Erfolge gemacht wurde, bestanden. Dass diese Massnahmen, rechtzeitig und energisch in Anwendung gebracht, ihren Zweck erfüllen, lehrt der Verlauf, welchen die Cholera in der Bukowina nahm.

Die beigegebene Tabelle enthält eine übersichtliche Zusammenstellung der in diesem Lande vorgekommenen Cholerafälle, welche trotz der allerdings nur in einigen Fällen geleisteten ärztlichen Hülfe eine Mortalität von 65 Procent aufweisen.

Im Nachstehenden theilen wir nun die Details der von einem von uns (Kamen) in 19 Fällen durchgeführten bakteriologischen Untersuchung und die dabei gewonnenen Erfahrungen mit.

Die Untersuchung wurde in allen Fällen vollkommen gleichmässig durchgeführt und zwar in folgender Weise:

1. Anfertigung von Deckglaspräparaten aus den Dejectis, Färbung in verdünntem Carbolfuchsin.

2. Impfung von 2 bis 4 Röhrchen mit einprocentiger Kochsalzpeptonlösung mit dem flockigen Darminhalt, Einsetzen in den bei 37° C. gehaltenen Brutofen.

3. Revision der Röhrchen nach 6 bis 24 Stunden, Anfertigung von Deckglaspräparaten aus dem sich an der Oberfläche gebildeten Häutchen und Anlegung von Gelatineplatten in drei Verdünnungen.

4. Revision der Platten nach 24 Stunden, Abimpfung der choleraverdächtigen Colonieen auf Gelatine, Agar und Peptonlösung, Untersuchung im hängenden Tropfen und in Deckglastrockenpräparaten.

5. Abermals nach 24 Stunden Prüfung der Indolreaction.

Wir haben die Ueberzeugung gewonnen, dass man mit diesem Vorgang vollkommen auskommt, um in allen Fällen von asiatischer Cholera das Vorhandensein der Kommabacillen sicher nachweisen zu können. Immerhin wurde auch das Agarplattenverfahren versucht und der Thierversuch nachträglich angeschlossen.

Im Folgenden sollen nun die Details der Untersuchung bei den einzelnen Fällen in chronologischer Reihenfolge mitgetheilt werden.

1. Fall. Das Untersuchungsmaterial wurde der Leiche direct entnommen.

Die mikroskopischen Präparate aus den Dejectis zeigen unter einem enormen Reichthum an Darmbakterien nur vereinzelte Kommaformen, sind daher zur Stellung der Diagnose nicht verwerthbar.

Die Peptonröhrchen zeigen, nach 18 Stunden untersucht, eine deutliche, wenn auch zarte Häutchenbildung. In den daraus hergestellten Deckglaspräparaten sind ausser einigen spärlichen anderen Bakterienformen

Kommabacillen in überwiegender Mehrzahl vorhanden. Bei einem von zwei Röhrchen, an welchen versuchsweise die Indolreaction geprüft wurde, fiel sie negativ aus, bei dem anderen waren die Meinungen getheilt; doch wurde im Vorhinein auf den Ausfall der Reaction kein Gewicht gelegt, da in Folge des Vorhandenseins antagonistischer Bakterien das Zustandekommen derselben vereitelt werden konnte. Es wurden daher aus dem Häutchen Gelatineplatten angelegt, welche, bei 22 bis 23° gehalten, schon nach 24 Stunden eine deutliche Colonieenbildung aufwiesen. Mikroskopisch konnten im Allgemeinen zwei Kategorieen von Colonieen unterschieden werden: grössere, runde, scharfrandige, undeutlich granulirte, welche in der Minderzahl vorhanden waren, und kleinere, nahezu ganz farblose, mit welligem Rande und schwach höckeriger Oberfläche versehene, stark lichtbrechende Colonieen, welche mit denen der Cholerabacillen vollkommen übereinstimmend waren. Die daraus hergestellten Präparate enthielten auch thatsächlich schlanke, kommaförmig gekrümmte Bakterien, welche eine ausgesprochene Tendenz zur Bildung längerer Spirillen mit mehr oder weniger flachen Windungen besitzen. Im hängenden Tropfen zeigten die meisten Individuen eine nur träge Bewegung, einzelne bewegten sich sehr lebhaft. Im Einklang damit fiel auch die Löffler'sche Geisselfärbung aus, mit welcher es zwar gelang, bei einzelnen Individuen eine Geissel an einem Leibesende nachzuweisen, wobei jedoch die Mehrzahl sich als geissellos herausstellte. Dieser Umstand hatte jedoch nichts Befremdendes an sich, da es zur Genüge bekannt ist, dass selbst bei Mikroorganismen, die mit einer ausserordentlichen Beweglichkeit versehen sind, sehr oft geissellose Formen in den Präparaten prävaliren. In einem Präparate fand sich ein Stäbchenpaar in Form eines kurzen, gedrungenen **S**, an dessen beiden Enden nicht je eine, sondern mehrere (2 bis 3) Geisseln von ungleicher Färbung sichtbar sind (s. Taf. XIII, Fig. 4). Eine ähnliche Wahrnehmung hat später auch Klein gemacht,[1] welcher mittels eines eigenen Färbeverfahrens bei den Choleravibrionen mehrere Geisseln nachweisen konnte. Entfärbung nach Gram.

Auf schief erstarrtem Agar bei 35° C. Bildung eines feuchten, grauen Belages.

In Agarstichculturen bei 35° ist der Stichcanal schon nach 24 Stunden mit Pilzmassen ausgefüllt. In Gelatinestichculturen, gehalten bei Zimmertemperatur von 18 bis 22° C., langsames Wachsthum. Erst am dritten Tage sinken die Pilzmassen etwas ein, nach sechs Tagen entwickelt sich daselbst die typische Luftblase.

---

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 10. Nov. 1893. Nr. 19. S. 619.

Die mit der Reincultur geimpften Peptonwasserröhrchen geben nach 24 stündigem Verweilen im Brutofen eine schöne Indolreaction. Bei einer gleichalterigen Cultur in Bouillon älteren Datums blieb die Reaction aus.

Der Thierversuch musste auf eine spätere Zeit verschoben werden, da hier keine Meerschweinchen aufzutreiben waren.

2. Fall. In den Ausstrichpräparaten aus den Dejectis sind stellenweise ganze Gruppen von Kommabacillen enthalten (s. Taf. XII, Fig. 1). In Dünndarmschnitten kleinzellige Infiltration der Mucosa; nur in einem von den vielen Schnittpräparaten, die behufs Auffindung von Kommabacillen angefertigt wurden, fanden sich mehrere solche am Grunde eines Drüsenschlauches. Das sonstige Untersuchungsergebniss wie bei Fall 1.

3. Fall. In den Ausstrichpräparaten aus den Dejectis zahlreiche zerstreut liegende Kommabacillen. Sonst wie bei den vorhergehenden Fällen.

4. Fall. Untersucht wurden die bei Lebzeiten aufgefangenen Dejecta. In denselben mikroskopisch ausser zahlreichen typischen, zumeist die Form ganz kurzer Spirillen besitzenden Kommabacillen, ausserordentlich zahlreiche feine, längliche, sich schwächer färbende, gekrümmte Stäbchen und Spirillen nachweisbar. Dieselben dürften nicht den Choleravibrionen zuzuzählen sein, da sie sich an ihrer mehr starren und gedehnten Gestalt von den letzteren, wenn auch mitunter schwer, unterscheiden lassen. Im Peptonhäutchen, welches nach einem sechsstündigen Aufenthalt im Brutofen mikroskopisch untersucht wurde, sind die Kommabacillen bis auf einige wenige andere Bakterienformen in Reincultur enthalten. Dieselben zeigen hier eine ausserordentliche Tendenz zur Bildung langer Spirillen, welche im Präparate ganze Convolute bilden, wie solchen bei allen übrigen Fällen nirgends mehr begegnet wurde. Die daraus gegossenen Gelatineplatten enthielten nur wenig andere Colonieen, als solche der Kommabacillen.

6. Fall. Die Section der kleinen Leiche liess die obducirenden Aerzte in Zweifel, ob es sich um Cholera handle oder nicht. Der Darm wies deutliche Zeichen eines chronischen Catarrhs auf, der spärliche Darminhalt war schleimig, die Mesenterialdrüsen geschwellt. Die mikroskopische Untersuchung des Darminhaltes zeigte zunächst, dass derselbe ausschliesslich aus abgestossenen Epithelien bestand. An und zwischen diesen fanden sich zahlreiche isolirte, aber auch in kleinen Gruppen vereinigte Kommabacillen, so dass dieser Befund sofort in uns den Verdacht wachrief, dass es sich um eine möglicherweise zu einem chronischen Enterocatarrh hinzugetretene Cholera sicca handle. Dieser Verdacht wurde auch durch das positive Ergebniss des Culturverfahrens bestätigt: Aus dem Peptonhäutchen wurden Agarplatten (mittels Aufstrich) angelegt,

Reinculturen von Kommabacillen jedoch damit nicht erzielt. Die Ursache hiervon dürfte in der relativ geringeren Zahl der in der Peptonlösung zur Entwickelung gekommenen Kommabacillen zu suchen sein.

8. Fall. Kleine Kommagruppen in den Dejectpräparaten, positives Ergebniss des Culturverfahrens. Nach Ueberimpfung der Peptonhäutchen auf Gelatine wurde an zwei Peptonvorculturröhrchen die Indolreaction geprüft. In beiden Röhrchen fiel sie anfänglich negativ aus; nach mehreren Stunden wieder besichtigt, zeigte das eine eine deutliche röthliche Färbung, während das andere unverändert blieb.

Sämmtliche aus den sechs Fällen gezüchtete Cholerabacillen zeigten ein völlig gleichmässiges morphologisches und culturelles Verhalten. Eine einzige Differenz, welche wahrgenommen werden konnte, war der verschiedene Grad der Virulenz, welchen die vollkommen gleichmässig gezüchteten und gehaltenen Culturen zeigten. Es gelang uns nachträglich, in den Besitz von zwei jungen kräftigen Meerschweinchen zu gelangen.

Das eine hiervon wurde mit 1 ccm einer fünf Tage alten Bouilloncultur (Fall 1), das andere mit 1 ccm einer Aufschwemmung von einer 18 Stunden alten Agarcultur (Fall 4) in sterilisirter Bouillon intraperitoneal geimpft. Das erste Thier reagirte gar nicht, das zweite äusserte am nächsten Tage ein deutliches Unwohlsein, sass zusammengekauert, frass nicht und zeigte, wenn es durch Stösse zur Locomotion veranlasst wurde, Streckkrämpfe an den hinteren Extremitäten. Nach 48 Stunden hatte es sich jedoch vollends erholt. Da uns kein frisches Thiermaterial mehr zur Verfügung stand, um die Versuche mit jüngeren Culturen vornehmen zu können, wurde der bekannte Bakteriologe Hr. Franz Král in Prag um Fortsetzung unserer Versuche gebeten, die er auch in liebenswürdigster Weise zusagte und durchführte. Am 25. September wurde in seinem Laboratorium einem Meerschweinchen 1 ccm einer vom Fall 4 stammenden, fünf Stunden alten Peptonlösungcultur intraperitoneal injicirt. 15 Stunden darauf ging das Thier unter charakteristischen Erscheinungen zu Grunde. In der Bauchhöhle fanden sich etwa 6 ccm leicht blutig gefärbten serösen Exsudates, in welchem sowohl mikroskopisch als auch mittels Cultur Kommabacillen in Reincultur nachgewiesen werden konnten. Auch aus dem Herzblut, der Milz, Leber und Niere liessen sich Kommabacillen in Reincultur gewinnen.

Am 26. September bekam ein zweites Meerschweinchen $^1/_2$ ccm einer 24 Stunden alten Peptonwassercultur vom Fall 1, erkrankte jedoch nicht. Am selben Tage wurde ein drittes Thier mit 1 ccm einer 24 Stunden alten Bouilloncultur vom ersten vorjährigen Berliner Fall (Frau Frahnert) geimpft und starb 20 Stunden darauf mit typischem Befunde. Die im

mikroskopischen Präparate dargestellten und durch Cultur aus dem Exsudate gewonnenen Berliner Kommas unterschieden sich in nichts von den aus dem Fall 4 gewonnenen.

Das vierte Thier bekam 1·5 ccm Peptonlösungcultur, 24 Stunden alt, vom Fall 1; erkrankte jedoch ebenfalls nicht, so dass es keinem Zweifel unterliegt, dass diese Cultur aus unbekannten Gründen eine derartige Abschwächung erfuhr, dass sie nicht mehr im Stande war, selbst in einer Dosis von $1^1/_2$ ccm den Tod der Thiere herbeizuführen.

Trotz der verhältnissmässig geringen Zahl der Versuche ergiebt sich immerhin aus denselben, dass es rathsam ist, zu Thierimpfungen nur ganz junge Culturen zu benutzen. Sie lehren aber auch, dass zur Stellung der bakteriologischen Choleradiagnose der Thierversuch entbehrlich ist und dass hierzu eine genaue Prüfung und Würdigung der morphologischen und culturellen Merkmale der Choleravibrionen vollkommen ausreicht.

Von den Doroszoutzer Fällen wurden die Fälle 10 bis 18 und 20 bakteriologisch in gleicher Weise untersucht. Das Untersuchungsmaterial waren die in den von Klemen tschitsch angegebenen Versandtgefässen uns zugesendeten Dejecta und Darm, stammend vom Falle 12. Um Wiederholungen zu vermeiden, wollen wir nur hervorheben, dass von den mikroskopischen Dejectpräparaten jenes vom Fall 17 das charakteristischste war und zahlreiche, in der von Koch beschriebenen Anordnung gereihte Kommabacillen enthielt (s. Taf. XII, Fig. 2). Ein eigenthümliches Bild bot das vom Fall 16 stammende Präparat, in welchem sich neben zahlreichen Kommabacillen massenhafte unendlich zarte, stark gekrümmte und gewundene Spirillen, welche eine ausserordentliche Aehnlichkeit mit jenen Formen hatten, welche man in älteren Culturen der Käsespirillen anzutreffen pflegt, vorfanden.

Ein ausserordentlich schönes Bild gab ein Deckglaspräparat aus der vom Fall 10 angelegten, sechs Stunden alten Peptonwasservorcultur, worin die Kommabacillen geradezu in Reincultur enthalten sind, so dass das Bild wie ein aus einer Gelatine- oder Agarreincultur hergestelltes Präparat imponirt (s. Taf. XIII, Fig. 3). Thatsächlich enthielt die daraus gegossene Gelatineplatte (erste Verdünnung) ausser sechs fremden lauter Choleracolonieen.

In den vom Fall 12 stammenden Dünndarmschnittpräparaten fand sich zwar eine enorme kleinzellige Infiltration der Mucosa, nach in die Drüsenschläuche eingedrungenen Cholerabacillen suchten wir jedoch vergebens.

Wir können nicht umhin, die Schilderung des Untersuchungsergebnisses jener zwei Fälle anzuschliessen, in welchen das Vorhandensein der Cholera asiatica nicht constatirt wurde.

Der vom ersten Fall übersendete, der Leiche entnommene Darminhalt war nicht reiswasserähnlich, sondern bildete eine bräunliche, an Kaffeesatz erinnernde Flüssigkeit und verbreitete beim Oeffnen des Glasgefässes einen penetranten, höchst üblen Geruch. In den Ausstrichpräparaten konnten keine typischen Kommaformen entdeckt werden. Im Häutchen der Peptonvorcultur fanden sich jedoch zahlreiche kommaförmig gekrümmte Bacillen, welche man erst nach sehr genauer Musterung und Vergleich mit den von den ersten vier Fällen gewonnenen Vorculturpräparaten von den Cholerabacillen dadurch unterscheiden konnte, dass sie etwas kürzer und daher bei gleicher Dicke plumper aussahen als die letzteren. Auf den Gelatineplatten konnte denn auch keine einzige Choleracolonie entdeckt und musste demnach das Vorhandensein von Cholera in diesem Falle ausgeschlossen werden, da auch eine neuerliche Umimpfung in Peptonwasser und Anlage von Gelatineplatten zu keinem anderen Resultat geführt hatte. Erst bei Gelegenheit einer aus Anlass der Oroszenier Fälle durchgeführten Wasseruntersuchung stiessen wir auf eine Vibrionenart, welche morphologisch jenem plumperen Vibrio vollkommen ähnlich ist, welcher jedoch sich, wie später noch näher erwähnt werden soll, in wesentlichen Punkten vom Cholerabacillus unterscheidet. Ob er mit jenem Kommabacillus identisch ist oder nicht, konnte aus Mangel an Culturen des letzteren nicht constatirt werden.

Ein in Bezug auf die Auffindung von Kommabacillen vollkommen negatives Resultat gab der zweite hierher gehörige Fall. Ueberdies förderte aber die nachträglich vorgenommene mikroskopische Untersuchung der Darmschnitte folgendes interessante Ergebniss an den Tag:

Die Darmwandung verdickt. In mit Alauncarmin gefärbten Schnitten geringe Spuren von Kernfärbung nur in den äussersten Schichten der Darmwand. Die necrotische Schleimhaut, welche keine Structur erkennen lässt, ist ihres Epithels gänzlich beraubt. In mit Carbolfuchsin gefärbten Schnitten fanden sich, bis tief in die Muscularis hinein eindringend, längliche Züge von zarten Stäbchen, welche ihrer Form und Anordnung nach den Löffler'schen Dyphtheriebacillen glichen. Da keine Culturen angelegt werden konnten, konnte der eigentliche Charakter der Stäbchen nicht festgestellt werden. Doch berechtigt wohl der pathologisch-histologische Befund, zusammengehalten mit dem negativen Ergebniss der bakteriologischen Untersuchung auf Cholerabacillen, zu der Annahme, dass hier ein Fall von sogenannter Darmdiphtherie vorlag.

Nicht unerwähnt können wir schliesslich lassen mehrere Versuche, die Cholerabacillen nach der von Koch angegebenen Methode (Zusatz von je 1 grm Pepton und Kochsalz zu 100 ccm des zu untersuchenden Wassers) in verdächtigen Wässern nachzuweisen. Diese Versuche er-

streckten sich auf das Pruthwasser, auf Wasser aus vier Brunnen in Oroszeni und eine Wasserprobe aus dem Dniesterflusse. Es gelang in keinem dieser Wässer der Nachweis der Cholerabacillen. In dem einen Wasser aus Oroszeni fanden sich aber jene früher erwähnten kurzen Vibrionen, deren Unterscheidung jedoch von Cholerabacillen auf Grund des Umstandes, dass die Plattencolonieen rund und scharfrandig sind, die Verflüssigung in den Gelatineculturen nicht längs des ganzen Stichcanals, sondern nur von der Oberfläche aus stattfindet, und schliesslich, dass sie keine Indolreaction geben, keine Schwierigkeiten bereitet. Immerhin soll seiner Zeit eine genaue Schilderung dieses neuen „Vibrio aquatilis" gegeben werden.

Die Kritik des Koch'schen Verfahrens, die wir uns nunmehr auf Grund einer an 17 Cholerafällen gesammelten Erfahrung gestatten können, ist mit wenigen Worten ausgedrückt. Es ist eine verlässliche Methode, die uns in keinem Falle im Stich gelassen hat und die uns längstens in zwei oder drei Tagen, in der Regel aber schon früher, in die Lage versetzte, die bakteriologische Diagnose zu stellen.

Im Einzelnen gestalten sich diese unsere Erfahrungen folgendermassen:

1. Die mikroskopischen, aus den Dejectis hergestellten Präparate sind in vielen Fällen so beschaffen, dass man schon aus ihnen allein auf das Vorhandensein der asiatischen Cholera mit Sicherheit schliessen kann. Solche Präparate lieferten uns die Fälle 2, 3, 6, 8 und 13, 16 und 17. Bei der Beurtheilung des mikroskopischen Bildes sind jedoch nur die typischen Formen zu berücksichtigen, da in den Dejectpräparaten andere Verhältnisse vorliegen als in Reinculturpräparaten und daher atypische Wuchsformen, wie sie gewiss auch in den cholerischen Excrementen zahlreich vorhanden sein dürften, diese aber bei dem Umstande, dass in der Regel formähnliche Darmbakterien mit vorhanden sind, nicht mit Bestimmtheit zu den Cholerabacillen wie in Reinculturen zugezählt werden können. Wenn wir also nicht umhin können, den Rath zu ertheilen, stets nur die typischen Formen zu berücksichtigen und nicht in angenehmer Selbsttäuschung die hiervon abweichenden Formen als abnorme Wuchsformen zu erklären, müssen wir andererseits betonen, dass die cholerischen Dejecte einen für den Erfahrenen leichter zu erkennenden eigenthümlichen Charakter besitzen, welcher denselben durch das mehr oder weniger reichliche Durchwobensein mit den weichen Kommaformen aufgeprägt wird. Immerhin wird aber auch der Erfahrene, wo ihm nicht Präparate wie die zwei abgebildeten vorliegen, mit der mikroskopischen Diagnose vorsichtig sein, selbst dann, wenn er die persönliche Ueberzeugung vom Vorhandensein der asiatischen Cholera hegen sollte.

2. Die Vorcultur in einprocentiger Peptonkochsalzlösung ist ein ausgezeichnetes Auskunftsmittel, um den Choleravibrionen das für die Plattenaussaat so vortheilhafte Ueberwiegen über die Darmbakterien zu verschaffen. Dieses Ueberwiegen kann sich, wie uns die Fälle 4 und 10 lehren, bis zum Vorhandensein fast in Reincultur steigern, ist aber, wie wir uns wiederholt überzeugt haben, von der Dauer des Aufenthaltes des Peptonröhrchens im Brutofen bei 37° C. insofern abhängig, als bei längerem als sechsstündigem Verweilen daselbst, die sonstigen aufgekeimten Darmbakterien mitunter Oberhand bekommen und die Choleravibrionen eine relative Verminderung erfahren. Es empfiehlt sich daher, schon nach sechs Stunden die Peptonvorcultur mikroskopisch zu untersuchen und die Plattenaussaat zu bewerkstelligen, was überdies auch den Vortheil einer wesentlichen Abkürzung der Untersuchungsdauer mit sich bringt.

3. Die Prüfung der Indolreaction hat uns in keinem Falle im Stiche gelassen, sofern wir nur Reinculturen in Peptonwasser hierzu verwendet haben. Die Reaction trat nicht auf in einem früher erwähnten Fall, wo als Nährsubstrat eine Bouillon älteren Datums benutzt wurde. Da das zur Bereitung derselben verwendete Peptonpräparat (P. s. Witte) dasselbe war wie das, aus welchem die Peptonlösung bereitet wurde, muss der negative Ausfall der Reaction auf eine im Laufe der Zeit stattgefundene chemische Veränderung desselben in der Bouillon zurückgeführt werden.

Auch der positive Ausfall der Reaction in den Peptonvorculturen ist inconstant und dürfte dieser Umstand in der Gegenwart antagonistischer Bakterien seinen Grund haben, welche entweder die Nitritbildung durch die Cholerabacillen vereiteln, oder die durch die letzteren gebildeten Nitrite wieder in Nitrate überführen oder anderweitig zersetzen.

4. Die Agarplatten sind von uns in einem Falle (6), wo es sich um den Versuch handelte, damit in kurzer Zeit eine hinreichende Menge Impfmaterial zu gewinnen, in Anwendung gezogen worden; doch konnten trotzdem, dass nur wenig Material (Peptonvorcultur) zur Aussaat verwendet wurde und zahlreiche isolirte Colonieen gewachsen waren, keine Cholerareinculturen vorgefunden werden, da die Colonieen theils Mischculturen, theils Reinculturen anderer Mikroorganismen enthielten. Da speciell in diesem Falle die Cholerabacillen im Peptonhäutchen im Verhältniss zu den anderen Fällen am wenigsten reichlich zur Entwickelung gekommen waren und andere Bakterien überwogen, lässt sich daraus schliessen, dass die Agarplatten nur dort das angestrebte Ziel erreichen lassen, wo die Cholerabacillen in der Peptonlösung sich in besonders reichlichem Maasse entwickelt hatten.

5. Die Gelatineplatten sind hingegen in Folge des charakteristischen Aussehens der Choleracolonieen und der sicheren Isolirung der Kommabacillen für einen stricten Nachweis derselben unentbehrlich.

6. Ueber das Thierexperiment gilt das bereits früher Gesagte und möchten wir nur wiederholen, dass wir auf Grund der uns zu Gebote stehenden Erfahrungen dasselbe zwar für ein wünschenswerthes, jedoch nicht unerlässliches Moment der bakteriologischen Choleradiagnostik halten.

7. Die hohe diagnostische und deshalb auch gewiss ätiologische Bedeutung der Cholerabacillen wird durch unsere Untersuchungen vollauf bestätigt.

Czernowitz, im December 1893.

Erklärung der Abbildungen.

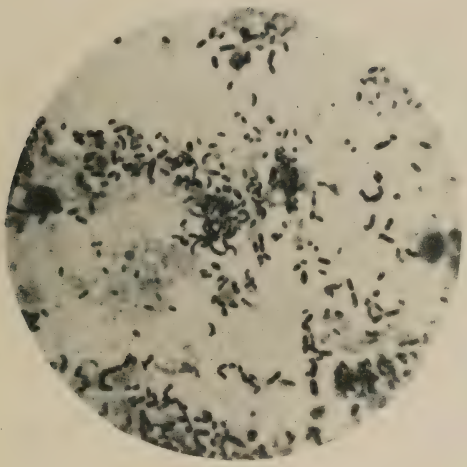
(Tafel XII.)

Fig. 1. Dejectpräparat vom Fall 2. 1000 : 1.
Fig. 2. „ „ „ 17. 1000 : 1.

(Tafel XIII.)

Fig. 3. Peptonvorcultur, 6 Stunden alt. (Fall 10.) 1000 : 1.
Fig. 4. Geisselfärbung. (Fall 1.) 1000 : 1.
Fig. 5. Gelatinestichcultur, 3 Tage alt. (Fall 2.) 1000 : 1.
Fig. 6. Agarcultur, 48 Stunden alt. (Fall 3.) 1000 : 1.
Fig. 7. Gelatineplattencolonie, 48 Stunden alt. (Fall 4.) 100 : 1.
Fig. 8. Stichcultur in 10procentiger Peptonwassergelatine. (Fall 8.) 1 : 1.

1.

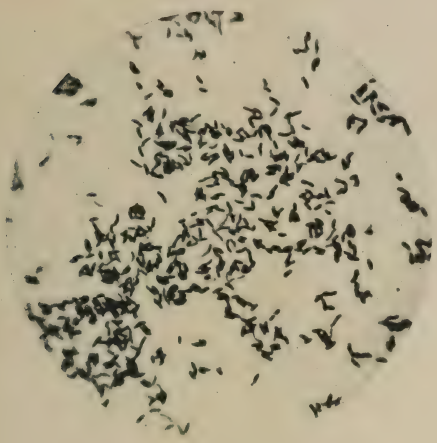


2.

L. Kamen phot. Photogravure v. R. Paulussen, Wien.

Verlag von VEIT & Comp. Leipzig.

3.

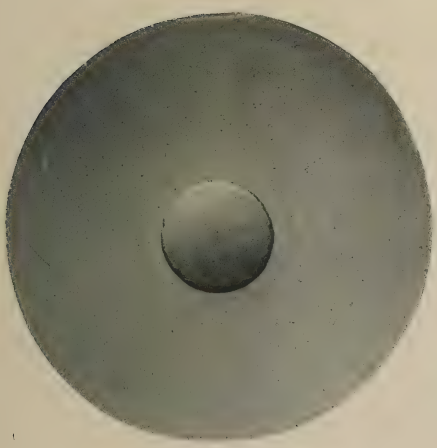


4.

5.

6.

7.



8.

L. Kamen pinx.

Photogravure v. R. Paulussen, Wien.

Verlag von VEIT & Comp. Leipzig.

London School of Hygiene & Tropical Medicine
LIBRARY
13 MAY 1931

[Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Bonn.]

Zur Biologie der Cholerabacillen.[1]

Von

Prof. Dr. **H. Leo** und Dr. **R. Sondermann.**

Der Zweck vorliegender Arbeit[2] war, den Einfluss einiger Substanzen auf das Wachsthum der Cholerabacillen zu studiren. Es handelte sich hierbei um die Galle, den Harnstoff und den Borax.

Was zunächst die Galle betrifft, so ist hier zu unterscheiden zwischen dem reinen Secret und dem durch die Vermischung mit der Salzsäure des Mageninhaltes entstandenen Umwandlungsproduct. Während erstere alkalisch reagirt, haben wir es bei letzterem mit einem sauren Gemenge zu thun, in dem ausser der überschüssigen Salzsäure sich die freien Gallensäuren befinden. Dass die Salzsäure, ebenso wie sie die Entwickelung aller übrigen Bakterien hemmt, auch auf die Cholerabacillen abtödtend wirkt, ist seit den Beobachtungen von Koch bekannt. Auch für die Gallensäuren ist die antiseptische Wirkung allgemein von Limbourg[3] und speciell für die Cholerabacillen von Leubuscher[4] dargethan worden.

Während der Zeit des Abflusses von salzsäurehaltigem Mageninhalt in den Darm wird demnach sicherlich, ebenso wie im Magen, auch in den oberen Partieen des Darmcanals eine Propagation der Cholerabacillen nicht stattfinden können. Dass die Gallensäuren, wie Maly annimmt, durch den ganzen Darmcanal hindurch ungebunden bleiben, trotz Zuflusses des alkalischen Pankreas- und Darmsecretes, ist freilich sehr unwahrscheinlich.

---

[1] Eingegangen am 12. Januar 1894.

[2] Die betreffenden Versuche sind z. Th. bereits in der *Inaugural-Dissertation* von R. Sondermann, Bonn 1893, veröffentlicht worden.

[3] *Zeitschrift für physiol. Chemie.* 1889. Bd. XIII. S. 196.

[4] *Zeitschrift für klinische Medicin.* 1890. Bd. XVII. S. 472.

Es ist übrigens daran zu erinnern, dass unter pathologischen Verhältnissen die Salzsäurereproduction des Magens häufig darniederliegt und dass auch bei normaler Salzsäuresecretion die ersten Portionen des dem Darm zufliessenden Mageninhaltes, besonders bei Aufnahme stark säurebindender Nahrung, noch frei von Salzsäure sind, und dass ferner bei Säuglingen, wo freie Salzsäure erst nach fast völliger Entleerung des Magens nachweisbar wird (Leo), dies für den grössten Theil des in den Darm fliessenden Mageninhaltes gilt. Daraus folgt, dass keineswegs immer eine Abscheidung der freien Gallensäuren aus der in den Darmcanal ergossenen Galle eintritt, sondern dass dieselbe unter gewissen Umständen auch in den oberen Darmabschnitten ihre alkalische Reaction beibehalten kann.

Dies ist nun gerade der Fall, wenn eine Infection mit Cholerabacillen überhaupt möglich ist. Denn wenn der Magen freie Salzsäure enthält, dann werden die Bacillen gar nicht mehr lebensfähig in den Darm gelangen. Die Möglichkeit einer Infection ist nur dann gegeben, wenn die Salzsäureproduction des Magens darniederliegt, oder wenn, bei normaler Säuresecretion, die Bacillen gleich nach der Nahrungsaufnahme, d. h. zu einer Zeit, wo noch keine ungebundene Salzsäure vorhanden ist, in den Magen gelangen und vor dem Auftreten freier Salzsäure in den Darm abgeführt werden. Es ist daher auch das Verhalten der unveränderten, bezw. nicht angesäuerten Galle zu den Cholerabacillen von Interesse für das Verständniss der sich im Darm abspielenden Vorgänge.

Ueber diesen Gegenstand liegt eine eingehende Arbeit von Leubuscher[1] vor, wonach die Cholerabacillen, wenn sie in reichlicher Menge der reinen Galle zugefügt werden, sich gut weiter entwickeln. Die Frage könnte damit als erledigt angesehen werden. Es erschien uns aber doch noch, im Hinblick auf die Verhältnisse im Darm, des Versuches werth, zu prüfen, wie sich geringe Bacillenmengen der Galle gegenüber verhalten, und welchen Einfluss ein verschieden grosser Gallengehalt des Nährbodens auf das Wachsthum der Bacillen äussert.

Der Harnstoff wurde in den Kreis der Beobachtungen gezogen, weil er bei der Anurie der Cholerakranken im Darm auftreten kann, und der Borax wegen seiner bekannten günstigen Beeinflussung dyspeptischer Erscheinungen.

Zunächst einige Worte über die Versuchsanordnung. Die frische Rindsgalle wurde durch mehrtägige fractionirte Sterilisation keimfrei gemacht, da eine stärkere Erhitzung als auf 60° selbstverständlich behufs Conservirung der in der Flüssigkeit enthaltenen Fermente nicht zulässig

[1] *Zeitschrift für klinische Medicin.* 1890. Bd. XVII. S. 472.

war. In einigen Fällen erwies sich die Galle von vornherein als keimfrei, so dass von einer besonderen Sterilisirung Abstand genommen werden konnte. Die Resultate waren hierbei dieselben wie bei der eigens sterilisirten Galle.

Harnstoff und Borax wurden in Wasser gelöst und im Dampfkochapparat sterilisirt.

Die Versuche hatten bei jeder einzelnen Materie zweierlei festzustellen, erstlich einen etwaigen entwickelungshemmenden bezw. befördernden und zweitens einen etwaigen abtödtenden Einfluss auf die Kommabacillen. Zu ersterem Zwecke wurde gewöhnliche Nährgelatine einfach mit verschiedenen bestimmten Mengen der Materie vermischt, von einer Choleracultur aus geimpft und hierauf in Platten ausgegossen. Zu letzterem Zweck wurden die erwähnten Flüssigkeiten direct mit den Kommabacillen geimpft und eine kleine Probe mittels Platinöse nach bestimmten Zeitabschnitten auf gewöhnliche Nährgelatine übertragen. Die so übertragene Flüssigkeitsmenge war zu minimal, als dass sie irgend einen entwickelungshemmenden Einfluss etwa noch hätte ausüben können. Wenn daher in den geimpften Gelatineplatten kein Wachsthum beobachtet wurde, so war eine Abtödtung der Bacillen erwiesen.

Die ausgegossenen Gelatineplatten wurden stets einer, Tag und Nacht constanten, Temperatur von 22° im Thermostaten ausgesetzt.

Die Cholerabacillen, welche aus den verschiedensten Provenienzen entstammten, wurden in den meisten Fällen vorher auf ihre Virulenz geprüft durch Ueberimpfung auf Meerschweinchen.

Was zunächst die Galle betrifft, so zeigte sich ein bemerkenswerther Unterschied, je nachdem der Gehalt von beträchtlicher oder nur von geringer bis mittlerer Grösse war. In letzterem Falle wurde in allen Versuchen ausnahmslos nicht nur keine Entwickelungshemmung, sondern im Gegentheil eine sehr deutliche Begünstigung des Wachsthums der Kommabacillen constatirt. Auf dem gallehaltigen Nährboden waren die Colonieen früher zu erkennen und entwickelten sich vor Allem in viel ausgedehnterem Maasse, als auf den mit unvermischter Nährgelatine beschickten Controlplatten, so dass jede einzelne Colonie auf ersteren sehr viel umfangreicher erschien, und zwar ungefähr proportional der Gallenmenge. Die mit Galle versetzten Platten begannen daher in der Regel schon nach 24 Stunden sich zu verflüssigen.

Diese Begünstigung des Wachsthums bezieht sich auf Concentrationsgrade bis zu 50 Procent Galle, zuweilen auch bis zu einem etwas höheren Procentgehalte. Steigt der Gehalt an Galle aber erheblicher über diesen Werth, so tritt dagegen eine Entwickelungshemmung ein. Auf Gelatineplatten, deren Gehalt an Galle 75 bezw. 80 Procent betrug, war nach

24 Stunden noch nichts gewachsen. Die mikroskopische Untersuchung einer Probe ergab das Vorhandensein spärlicher, anscheinend nicht vermehrter Bacillen. Bei Ueberimpfung einer Probe auf reine Nährgelatine waren am folgenden Tage reichliche Choleracolonieen gewachsen. Ein gleiches Resultat ergab sich, wenn die Cholerabacillen auf reine Galle geimpft wurden und die so geimpfte Galle nun während 24 Stunden im Thermostaten der Brüttemperatur ausgesetzt wurde. Auch hier konnte durch Ueberimpfung einer Probe auf reine Nährgelatine das Vorhandensein von anscheinend nach Qualität und Quantität unveränderten Bacillen nachgewiesen werden.

Es folgt daraus, dass der reinen bezw. nur wenig verdünnten Galle ein mässiger entwickelungshemmender Einfluss zukommt, während ihr eine abtödtende Wirkung fehlt. Dieses Resultat weicht also ab von der Beobachtung Leubuscher's, wonach auch in unverdünnter Galle die Cholerabacillen sich gut weiter entwickeln. Diese Differenz erklärt sich vielleicht zum Theil daraus, dass Leubuscher eine kleine Menge Galle (ca. 1 ccm) mit reichlichen Bacillenmengen impfte, während wir die zehnfache Gallenmenge mit nur minimalen Bacillenmengen (zwei- bis dreifache Verdünnung durch je eine Platinöse) versetzten.

Wodurch erklärt sich nun aber die Thatsache, dass die Beimengung nicht zu grosser Mengen von Galle zur Nährgelatine keineswegs eine Behinderung, sondern vielmehr eine ausgesprochene Förderung des Wachsthums der Cholerabacillen bewirkt? Ganz ohne Analogon ist dieses Verhalten nicht. Wir sehen beispielsweise, dass ein gewisser Grad von Alkalescenz der Nährgelatine das Wachsthum der Bacillen begünstigt, während eine weitere Steigerung der alkalischen Reaction schädigend wirkt. Es liegt nahe, anzunehmen, dass auch bei dem mit Galle versetzten Nährboden die alkalische Reaction eine wichtige Rolle spielt. Bei mittlerem Gallengehalt würde demnach vorwiegend der das Wachsthum begünstigende Einfluss einer stärkeren alkalischen Reaction zur Geltung kommen, während erst bei höherem Gehalt die entwickelungshemmenden Bestandtheile der Galle das Uebergewicht erlangen.

Neben diesem wahrscheinlichen Einflusse der alkalischen Reaction spielt aber, wie ich durch zahlreiche besondere Versuche erwiesen habe, die durch die Galle bewirkte Verdünnung des Nährbodens die Hauptrolle.

Es ist bereits von Weibel u. A. nachgewiesen, dass, ebenso wie andere Mikroben, auch die Cholerabacillen in stark verdünnter Bouillon besser wachsen, als in unverdünnter. Das gleiche Verhalten ist nun, wie sich leicht nachweisen lässt, bei der Nährgelatine zu beobachten.

Wir bereiteten uns zum Vergleiche ausser der mit verschiedenen Gallenmengen versetzten Nährgelatine eine Serie von Nährgelatinen, die

statt mit Galle, mit den entsprechenden Mengen sterilisirten Wassers versetzt waren. Der Wassergehalt der so zubereiteten Nährböden betrug in den wasserreichsten 80 Procent, in den wasserärmsten 5 Procent Wasser. Höher als auf 80 Procent kann der Wassergehalt nicht gebracht werden, da die Gelatine sonst nicht mehr ausreicht, um die Mischung zum Erstarren zu bringen.

Das Ergebniss der Impfung mit Cholerabacillen war nun bei den so bereiteten Nährböden ein ganz analoges wie bei der Galle. Es zeigte sich eine fast vollständige Proportionalität in der Grösse der einzelnen Colonieen zu dem Procentgehalt an Wasser. Dies konnte besonders gut in der der dritten Verdünnung entsprechenden Platte beobachtet werden, wo die einzelnen Colonieen wegen ihrer geringeren Zahl deutlicher zu unterscheiden waren. Je grösser der Wassergehalt der Gelatine, desto grösser war nach der gleichen Zeit der Umfang der einzelnen Colonieen.[1] Dies Verhalten war auch noch deutlich bei einem Wassergehalt von 60 Proc. Bei einem Wassergehalt von 75 bis 80 Procent schien dagegen eine Verlangsamung des Wachsthums einzutreten, indem hier erst nach einigen Tagen sich die Colonieen entwickelten. Es machte sich hier also ein Unterschied gegenüber der Galle bemerkbar, wo bei 75 Procent auch nach mehreren Tagen kein Wachsthum der Bacillen beobachtet werden konnte. Aus dem Mitgetheilten geht also hervor, dass mässige Mengen Galle (bis zu 50 Procent) eine entschiedene Begünstigung der Entwickelung der Kommabacillen in Folge der durch sie bewirkten Verdünnung des Nährbodens veranlassen. Der unverdünnten Galle dagegen kommt ein mässiger, entwickelungshemmender Einfluss zu.

In Betreff der Frage, welche Bestandtheile der Galle diese hemmende Wirkung veranlassen, wird man wohl in erster Linie an die gallensauren Salze zu denken haben. Es ist aber daran zu erinnern, dass auch der Harnstoff ein constanter Bestandtheil der Galle ist (Poff,[2] Hoppe-Seyler).[3] Im Folgenden nun ist der Nachweis geliefert, dass dem Harnstoff eine ausgesprochene entwickelungshemmende und bei höherem Gehalt sogar abtödtende Wirkung auf die Cholerabacillen zukommt. Freilich ist der Gehalt der Galle an Harnstoff, wenn auch constant, doch nur äusserst geringfügig, und bei der grossen Zahl sonstiger Bestandtheile der Galle ist wohl anzunehmen, dass noch mehrere derselben an der hemmenden Wirkung participiren.

---

[1] Ich bin mit Versuchen beschäftigt, um festzustellen, inwieweit dieser Umstand zur Beschleunigung des Nachweises der Cholerabacillen zu verwerthen ist.

[2] *Annalen der Chemie und Pharmakologie.* 1870. Bd. CLVI. S. 88.

[3] Hoppe-Seyler, *Physiologische Chemie.* 1881. S. 298.

Was die Bedeutung der mitgetheilten Thatsachen für die Function der Galle im Organismus betrifft, so ist daran zu denken, dass der Gehalt des Darminhaltes an Galle wohl selten 50 Procent überschreiten wird. Daraus folgt, dass der geringfügige entwickelungshemmende Einfluss der reinen Galle wohl niemals zur Geltung kommt, sondern dass im Gegentheil durch den Wassergehalt und durch die alkalische Reaction des Secretes das Wachsthum der Bacillen unterstützt wird. Ganz andere Verhältnisse treten aber natürlich, wie oben erwähnt wurde, ein, sobald durch Vermengung der Galle mit salzsäurehaltigem Mageninhalt die Gallensäuren in Freiheit gesetzt werden.

Die Untersuchung des Harnstoffs ergab schon bei einem Procentgehalt der Nährgelatine von 1·45 Procent Harnstoff eine deutliche Entwickelungshemmung der Kommabacillen, die bei höherem Procentgehalte noch deutlicher wurde. So war z. B. bei 2·83 Procent Harnstoff nach 15 Stunden noch nichts gewachsen, während in der Controle sich bereits zahlreiche Colonieen entwickelt hatten. Nach 24 Stunden, wo die Controlplatte schon völlig verflüssigt war, waren auf der Harnstoffplatte zwar zahlreiche, aber noch nicht confluirende Colonieen entstanden. Ueber 4·5 Procent konnte der Zusatz des Harnstoffs nicht gesteigert werden, da die Gelatine dann nicht mehr gehörig erstarrte.

Es zeigte sich aber weiter, dass der Harnstoff nicht nur entwickelungshemmend, sondern auch wirklich vernichtend auf die Cholerabacillen einwirkt. Wurde nämlich eine 10procentige Harnstofflösung mit Cholerabacillen inficirt, und nach zehn Minuten mittels Platinöse eine Probe auf gewöhnliche Nährgelatine übertragen, so waren in den ausgegossenen Platten nach 24 Stunden noch gar keine und nach 44 Stunden nur einzelne wenige Colonieen gewachsen; und wenn die Probe $1^1/_2$ Stunden nach der Infection der Harnstofflösung entnommen wurde, so erwiesen sich die ausgegossenen Platten auch noch nach mehreren Tagen als völlig steril.

Die abtödtende Wirkung konnte aber auch in weniger concentrirten Lösungen nachgewiesen werden. So waren z. B. in einer Bouillon, welche 5 Procent Harnstoff enthielt, die Cholerabacillen 20 Stunden nach der Ueberimpfung völlig zerstört, und schon nach $1^1/_2$ stündigem Aufenthalte war die Zahl der entwickelten Colonieen auf der Gelatineplatte nur äusserst gering im Vergleich zur Controle.

Diese Eigenschaft des Harnstoffs, einen schädigenden Einfluss auf die Kommabacillen auszuüben, ist nicht ohne Interesse für das Verständniss der Vorgänge im Darminhalt bei der Cholera. Dass der geringe Harnstoffgehalt der Galle mit zur Erklärung der geringfügigen antiseptischen Wirkung der Galle heranzuziehen ist, haben wir bereits oben erwähnt.

Ausserdem dürfen wir annehmen, dass die während der Cholera bei Anurie vicariirend auftretende Ausscheidung von Harnbestandtheilen durch die Darmschleimhaut, abgesehen davon, dass hierdurch der völligen Harnretention entgegengearbeitet wird, auch direct einen schädigenden Einfluss auf die Entwickelung der Kommabacillen ausübt.

Ausser den erwähnten Substanzen wurde noch der Einfluss des Borax auf die Biologie der Kommabacillen studirt. Der Borax ist bekannt als schwach antiseptisch wirkende Substanz und bei der günstigen Wirkung, die er deshalb und vermöge seiner alkalischen Reaction bei Verdauungsstörungen äussert, erschien eine Prüfung seines Verhaltens zu den Erregern der Cholera auch von praktischem Interesse. Es zeigte sich nun in der That, dass dem Borax eine beträchtliche entwickelungshemmende und bei stärkerer Concentration auch eine wirklich abtödtende Wirkung auf die Kommabacillen zukommt.

Die Versuche wurden zunächst so angestellt, dass die Nährgelatine direct, anstatt durch Na_2CO_3 durch Borax neutralisirt wurde. Auf derartig präparirten Nährböden gelangten die Cholerabacillen, wie durch zahlreiche Versuche bestätigt wurde, überhaupt nicht zum Wachsthum. Weiter wurde Nährgelatine, die in der üblichen Weise durch $NaCO_3$ neutralisirt war, mit verschiedenen genau dosirten Mengen von Borax versetzt und nach der Infection mit Cholerabacillen zu Platten ausgegossen.

Hierbei fanden wir, dass bei einem Gehalt an Borax von 1 : 5000 eine Wachsthumshemmung nicht mehr eintrat. Dagegen zeigte sich diese noch deutlich bei einem Gehalte von 1 : 1000. Denn nach 24 Stunden, wo in der Controle massenhafte Colonieen sich entwickelt hatten, war in der Boraxgelatine noch nichts gewachsen, während sich allerdings nach 24 Stunden zahlreiche Colonieen entwickelt hatten.

Um die abtödtende Wirkung des Borax festzustellen, wurden zunächst Boraxlösungen von verschiedenem Procentgehalt bereitet und zwar wurde als Lösungsmittel Bouillon verwandt. Nachdem diese Lösungen (0·5 bis 5 Procent) im Dampfkochapparat sterilisirt waren, wurden je 10 ccm derselben von einer Reincultur aus inficirt, und nach verschiedenen Zeitabschnitten mittels einer Platinöse kleine Proben auf gewöhnliche Nährgelatine übertragen.

Von den sehr zahlreichen Versuchen, die in dieser Weise mit verschiedenen Concentrationsgraden zwischen 0·5 und 5 Procent und in mannigfach wechselnden Zeitabschnitten angestellt wurden, seien hier nur die Ergebnisse eines Versuches mitgetheilt, wo nach 14 Stunden eine Probe aus der inficirten Boraxlösung auf Nährgelatine übertragen wurde.

aus	nach 20 Stunden	nach 42 Stunden
Controle	zahlreiche kleinste Colon.	die Colonieen beginnen zu confluiren.
0·5 Proc. Borax-Bouillonlösung	nichts gewachsen	einzelne wenige stecknadelkopfgrosse Colonieen.
1 „ „	desgl.	dasselbe, die Colonieen nur kleiner.
5·0 „ „	desgl.	ganz vereinzelte Colonieen.
gesättigter „	desgl.	zwei stecknadelkopfgrosse Colonieen.

Also selbst in der 0·5 procentigen Lösung konnte die zerstörende Wirkung des Borax noch constatirt werden. Denn die nach 14 Stunden aus der Lösung entnommene Probe ergab erst nach 42 Stunden einzelne kleine Colonieen, während in der Controle schon nach 20 Stunden sich zahlreiche Colonieen entwickelt hatten. In der 5 procentigen Lösung waren nach 14 Stunden die Bacillen auch noch nicht völlig zerstört. Dieses war jedoch nach 17 Stunden der Fall. Denn wenn nach dieser Zeit auf Gelatine überimpft wurde, so erfolgte selbst nach sieben Tagen keine Entwickelung von Colonieen.

Da der Borax 10 Mol. Krystallwasser enthält, so war der Gehalt der erwähnten Lösungen an Natr. biboracicum nur weniger als halb so gross wie die mitgetheilten Zahlen.

Die vernichtende Wirkung des Borax auf die Cholerabacillen ist demnach, wenn auch nicht sehr gross, so doch immerhin grösser wie die mancher anderer Antiseptica. Und der schon berührte Umstand, dass er alkalisch reagirt, also zur Abstumpfung abnormer saurer Gährungen im Magen und Darm dienen kann und auch sonst bei Verdauungsstörungen günstig wirkt, muss dazu auffordern, ihn wenigstens als prophylaktisches Mittel bei Cholera zu versuchen.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität Dorpat.]

Studien über die Vertheilung der Bakteriencolonieen in Esmarch'schen Rollröhrchen.

Von

Prof. **B. Körber**
in Dorpat.

Beim Gebrauch der Esmarch'schen Rollröhrchen zu quantitativen Bestimmungen von Keimen stellten sich einige Uebelstände heraus, die mich veranlassten, das Verfahren bei der Herstellung derselben zu modificiren, und insbesondere durch eine gleichmässigere Vertheilung der Gelatine im Röhrchen zu verbessern.

Lässt man das Röhrchen, wie üblich, im Wasser schwimmen, und dreht dasselbe mit den Fingern so lange um die Längsaxe, bis die Gelatine erstarrt ist, so wird sich letztere nur selten in gleichmässig dicker Lage durch das ganze Röhrchen vertheilt finden. In den meisten Fällen wird die Gelatine am Pfropftheil in dünnerer, im Kuppentheil in dickerer Schicht die Wandung überziehen, denn der mit einer Gummikappe bekleidete Pfropftheil wird mehr aus dem Wasser hervorragen, als der Kuppentheil. Durch einen gelinden Druck auf den Pfropftheil kann man diesen Uebelstand vermindern, doch wird es sich dann wohl auch ereignen, dass sich umgekehrt jetzt im Pfropftheil eine Anhäufung der Gelatine herausstellt, welche ausserdem den Wattepfropf in geringerem oder weiterem Umfange ringförmig überzieht; endlich kommt es vor, falls das Röhrchen während des Rollens abwechselnd bald mehr bald weniger aus der horizontalen Lage gebracht wurde, namentlich nachdem die Gelatine bereits dickflüssig geworden, dass die Gelatine in Form von Bändern, die spiralig das Röhrchen überziehen, erstarrt.

In Folge dieser mannigfachen Modificationen, unter denen die Gelatine erstarrt sein kann, ist die Dicke der Gelatineschicht eine ungleich-

mässige und das Ermitteln der mittleren Zahl von Colonieen in 1 qcm mit grossem Zeitverlust verbunden. Berücksichtigt man nur den cylindrischen Theil des Röhrchens von dem Wattepfropf bis zum Beginn des Kuppentheiles, so wird durch eine vorläufige Orientirungszählung ganz leicht festzustellen sein, ob sich das Röhrchen während des Rotirens in nahezu horizontaler Lage befunden, oder mit dem Pfropf- bezw. Kuppentheil tiefer in's Wasser hineintauchte und dementsprechend wird man weiter feststellen können, wo etwa gezählt werden muss, um Quadrate mit einer mittleren Coloniezahl zu finden, aus denen ein Generalmittel festgestellt werden kann, durch dessen Multiplication mit der Quadratoberfläche des Röhrchens die Summe aller Colonieen in demselben festgestellt werden kann. Falls nun aber ein nicht unbedeutender Theil der Gelatine am Wattepfropf, bezw. in der Kuppe erstarrt ist, so wird man die Colonieen in diesem Theil des Röhrchens nicht unberücksichtigt lassen können und das Auszählen an diesen Stellen ist keine geringe Geduldsprobe, da man an beiden Theilen erst Hülfslinien ziehen muss, wodurch die Oberfläche in kleinere Felder zerlegt wird, die nun einzeln auszuzählen sind. Durch Rechnung die Menge festzustellen, ist mir nicht gelungen, obgleich ich einige Hundert Kuppen durchgezählt habe. Wie bedeutend aber die Zahl der Colonieen im Pfropf- bezw. Kuppentheil sein kann, ersieht man aus folgendem Beispiel: In zehn gleichzeitig ausgerollten Röhrchen fanden sich durchschnittlich 5400 Colonieen im einzelnen Röhrchen. Im Kuppentheil zählte ich durchschnittlich 630, im Pfropftheil 298 Colonieen, im ersteren schwankte die Zahl zwischen 980 und 210, im letzteren zwischen 530 und 200. Hätte ich diese Zahlen gar nicht berücksichtigt und nur im cylindrischen Theil einzelne Quadrate ausgezählt, so hätte ich sehr grosse Differenzen in der Summe der Colonieen im Röhrchen gefunden.

Ich habe daher folgende Aenderungen beim Ausrollen der Esmarch'schen Rollröhrchen vorgenommen.

Ich liess mir zunächst von dem Universitätsmechaniker Hrn. P. Schultze einen Träger für das Röhrchen construiren, der aus zwei metallenen Platten von ⌊_⌋ Form (*ff* Zeichn. A) bestand, die durch eine Querstange unbeweglich verbunden waren. Der Träger wurde in eine Wanne gethan, mit einer Libelle horizontal eingestellt, auf den Träger das Röhrchen gelegt, so viel Wasser in die Schüssel gegossen, dass das Röhrchen nicht zu schwimmen begann und darauf letzteres, wie üblich, mit den Fingern um seine Längsaxe gedreht, bis die Gelatine erstarrt war. Die Gelatine war in gleicher Dicke im Pfropf- wie im Kuppentheil vertheilt, in ersterem reichte sie nur in Form eines dünnen Ringes auf die Watte, in letzterem war nur ein Theil der Kuppe noch mit Gelatine

bedeckt, die Kuppe selbst aber ganz ohne Gelatinebelag. Am Pfropftheil war aber doch noch eine unbequeme Erscheinung zu bemerken, die beseitigt werden musste. Beim Hineindrehen des Wattebausches reichte

aa Zwei unter einem rechten Winkel gebogene Eisenstäbe sind an einem Tisch unbewegl. befestigt.

b Schraube zur wagerechten Einstellung des Unterstützungsapparates *ff* an den Eisenstäben.

ccc Transmissionsriemen zur Uebertragung der Bewegung vom Rade auf das Röhrchen.

d Dorn m. Rollenträger zum Spannen d. Riemens.

ee' Esmarch'sches Röhrchen mit verengtem Hals und becherförmigem Endtheil f. d. Wattepfropf.

ff Träger für's Esmarch'sche Röhrchen m. einer Libelle wagerecht eingestellt.

gg Frictionsrädchen.

hh Bewegliche Arme, durch eine Spiralfeder verbunden, um den verengten Hals zu fixiren. An ihren Enden gleichfalls Frictionsrädchen *g*.

i Widerlager durch die Schraube *k* verstellbar je nach der Länge des Esmarch'schen Röhrchens zum Fixiren der Kuppe.

l Verschiedene Einsatzstücke, die je nach der Länge und dem Durchmesser d. Röhrchens durch d. Schraube *m* am Träger *ff* befestigt werden.

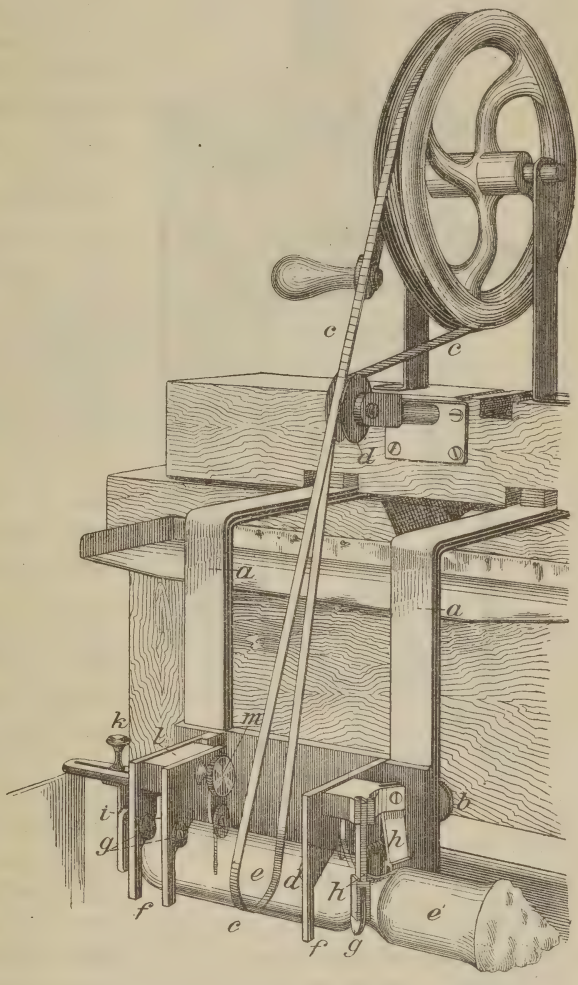


Fig. A. Rotationsapparat.

derselbe bei den etwa 3 cm im Durchmesser haltenden Röhrchen nicht gleichmässig tief in den Hals hinein, die Watte bildete vielmehr einen Zapfen, der nicht in einer Ebene die Innenwand des Gläschens berührte und somit schloss auch der Gelatinecylinder nicht mit einer Kreislinie

scharf ab, sondern zeigte Ein- bezw. Ausbuchtungen, welche nach Anbringung einiger Hülfslinien mit einer Bleifeder, wiederum separat gezählt werden mussten. Ich liess daher im Propftheil des Gläschens eine Einschnürung (Figg. A und C) anbringen, wobei ein möglich steiles Abfallen des Glases angestrebt wurde. Indem diese Einschnürung ca. 3 cm vom Rande des Gläschens ausgeführt wurde, verblieb ein becherförmiges Endtheil (Fig. A *e'*) zur Aufnahme des Wattepfropfens. Ich erreichte dadurch dreierlei: Einmal hörte der Gelatinecylinder nach beiden Seiten in einer zur Längsaxe des Röhrchens senkrechten Kreislinie auf, 2. berührte die Gelatine gar nicht mehr den Wattepfropf und 3. veränderte sich die Länge des Gelatinecylinders in ein und demselben Röhrchen bei verschiedenen Versuchen nur um 1—2 mm. Die Oberfläche aller Röhrchen betrug daher immer 120 qcm (10 cm Umfang und 12 cm Länge), was mir beim Berechnen der Colonieenzahl im ganzen Röhrchen nicht wenig Mühe ersparte. Durch den verengten Hals liess sich das Röhrchen wie üblich reinigen und mit Gelatine beschicken. Mit dem in dieser Weise modificirten Esmarch'schen Röhrchen habe ich eine Reihe von quantitativen Bestimmungen der Erdbakterien vorgenommen, über deren Resultate ich demnächst eine Mittheilung zu machen gedenke. Als Verdünnungsmittel für Erde benutze ich fein zerstampftes Glaspulver oder Sand.[1] Während des Ausrollens auf

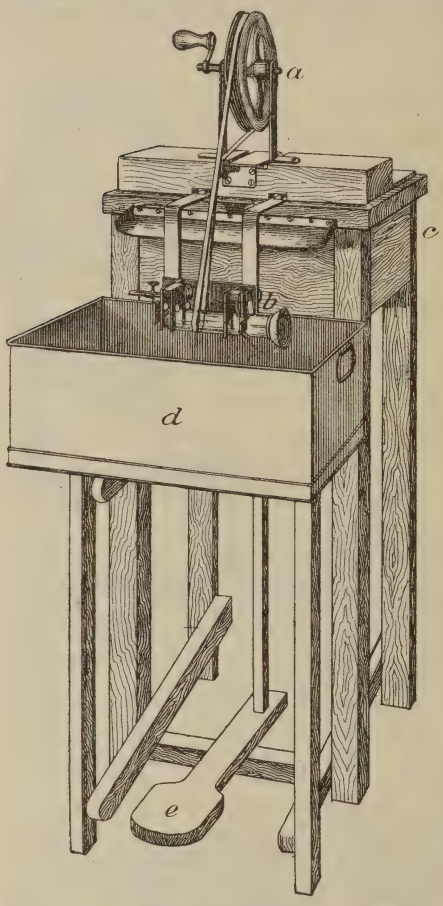


Fig. B. Tisch m. Rotationsapparat u. Wanne.

a Rad mit Transmissionsriemen.
b Rotationsapparat (Fig. A).
c Tisch unbewegl. an der Wand befestigt.
d Mit Eiswasser gefüllte Wanne.
e Trittbrett zum Heben der Wanne, so dass das Esmarch'sche Röhrchen in's Wasser taucht.

[1] Vergl. Oscar Eberbach, Ueber das Verhalten der Bakterien im Boden. Dorpat 1890. *Dissertation.*

dem oben beschriebenen Träger erkannte ich alsbald, dass die Gelatineschicht dennoch nicht im Verlaufe des ganzen Röhrchens eine gleichmässige war, vielmehr fanden sich an verschiedenen Stellen ringförmige Verdickungen, die sich durch die intensivere Färbung zu erkennen gaben. Beim Durchzählen der Colonieen ergab es sich, dass gleichzeitig mit der Anhäufung von Erdpartikelchen (intensiver graue Färbung) auch eine grössere Zahl von Colonieen gezählt wurde. Diese circulär das Röhrchen umgebenden Ringe traten nun aber nicht immer an derselben Stelle auf, sondern rückten bald näher zum Pfropf, bald näher zur Kuppe, auch wechselte ihre Zahl und Dicke. Am

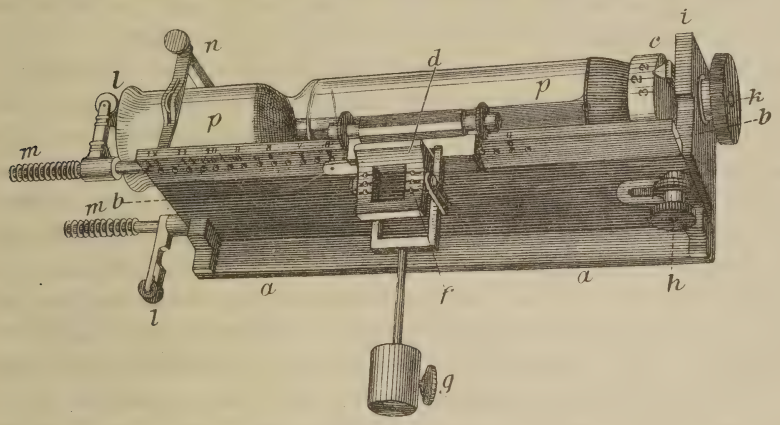


Fig. C. Zählapparat.

aa horizontale, *bb* senkrechte Platte, unter einem rechten Winkel unbeweglich mit einander verbunden. *i* senkrecht auf *a* und *b* stehende Platte, welche die Hülse *c* zur Aufnahme des Esmarch'schen Röhrchens *pp* trägt und durch die Schraube *h*, je nach der Länge des Röhrchens, an der Platte *b* verschoben und darauf fixirt werden kann. *d* Schlittenapparat mit Zählquadrat *f* und Gewicht *g*. *k* Knopf zum Drehen der Hülse *c* mitsammt dem Röhrchen *pp*. *ll* Frictionsrädchen, welche durch die Spiralfeder *m* das Röhrchen *pp* an die Hülse *c* andrücken. *n* Klammer mit Frictionsrädchen, um den becherförmigen Halstheil zu fixiren.

wahrscheinlichsten schien es mir, dass das Anfassen mit den Fingern die Hauptschuld an dieser Erscheinung trage, indem durch verschiedene Abkühlung bezw. Erwärmung des Glases eine verschiedene Dicke der Gelatineschicht an verschiedenen Stellen des Röhrchens bedingt wurde, doch konnte auch in Folge der Reibung an den Unterstützungspunkten oder in Folge der verschiedenen Dicke der Glaswandung, eine ungleichmässige Erwärmung und nicht gleichzeitige Erstarrung der Gelatine eingetreten sein. Den genannten störenden Einfluss suchte ich dadurch zu eliminiren, dass ich einen 20 Meter langen Bindfaden um den mittleren Theil des Röhrchens zwischen den Unterstützungspunkten wickelte und

denselben durch den Diener abwickeln liess, während ich das Röhrchen auf dem Träger in der Wasserwanne fixirte. Da nun aber die Schnur das Röhrchen während des Ablaufens nach oben zog, mussten ein Paar Klammern am Träger angebracht werden, welche von oben her einen Gegendruck ausübten. Obgleich ein Paar Gummifrictionsrädchen in den Klammern angebracht waren, wurde meine Absicht nicht erreicht. Drückten die Klammern zu fest das Röhrchen an die Unterstützungspunkte der Träger, so liess sich der Faden nicht in gleichmässigem Tempo abwickeln, waren sie zu lose, so wurde, je nachdem von welcher Stelle die Schnur abgewickelt wurde, dieses oder jenes Ende des Röhrchens mehr gehoben, demnach aus der horizontalen Lage verrückt. Auch der Versuch, die Schnur nur um den mittleren Theil des Röhrchens zu wickeln, musste als unzweckmässig verworfen werden, da dieser Theil durch die fast 1 ^{cm} dicke Lage der Schnur vor der Einwirkung des kalten Wassers geschützt erschien.

Diese Misserfolge veranlassten mich, den Apparat noch weiter zu modificiren. Ich kehrte den Träger um (Zeichn. A), so dass das Röhrchen unter demselben zu liegen kam, und wickelte die Schnur wiederum um das ganze Röhrchen herum. Die vier Unterstützungspunkte wurden durch die von unten angedrückte Libelle horizontal eingestellt und die Wanne mit Wasser gefüllt. Wurde nun das Röhrchen mitsammt dem Träger bis auf den horizontal eingestellten Boden der Wanne gebracht, so besorgte das Wasser selbst ein gleichmässiges Andrücken des Röhrchens an den horizontal eingestellten Unterstützungsapparat und der über ein Rad laufende Bindfaden zog gleichfalls nach oben, unterstützte demnach die Druckwirkung des Wassers. Während des Abwickelns der Schnur musste ich jedoch das Röhrchen mit beiden Händen am Pfropf- und Kuppentheil mehr weniger fixiren, um das seitliche Schleudern bezw. das Herausspringen des Röhrchens aus dem Apparat zu verhindern. Da ausserdem das Eintauchen der Hände in Eiswasser auf die Dauer unbequem wird, so wurden zum Fixiren des Halses und der Kuppe zwei Hülfsvorrichtungen angebracht (Zeichn. A, *hh* u. *i*), wodurch die Aufgabe der Hände ersetzt wurde. Weiter wurde zur Vereinfachung statt des Bindfadens ein Transmissionsriemen zur Uebertragung der Bewegung vom Rade auf das Röhrchen (Zeichn. A, *ccc*) benutzt, wodurch die Schnelligkeit des Rotirens und die Dauer der Bewegung je nach der Temperatur des Wassers beliebig modificirt werden konnte. Endlich wurde noch an der Wasserwanne eine Hebevorrichtung angebracht, wie dieses aus Fig. B zu ersehen ist. Durch einen Druck mit dem Fuss auf das Trittbret *e* wird die Wanne von unten her gegen das Röhrchen so weit gehoben, bis letzteres völlig vom Wasser bedeckt ist.

Das Ausrollen der Esmarch'schen Röhrchen wird demnach in folgender Weise ausgeführt: Die Röhrchen werden in Wasser von 28° R. gestellt, die Wanne mit Wasser gefüllt, in welchem Eisstückchen schwimmen und der Rotationsapparat mit der Libelle und der Stellschraube *b* (Zeichnung A) horizontal eingestellt. Nach Impfung der Röhrchen wird durch Neigung derselben und gleichzeitiges Drehen um die Längsaxe das Condenswasser im Halstheil mit der dünnflüssigen Gelatine abgespült, wobei die gleichmässige Mischung der Gelatine mit dem Wasser bezw. der Erde vor sich geht, dann wird die Gummikappe aufgesetzt und das Röhrchen von rechts her mit der Kuppe voran in möglichst horizontaler Lage unter den Trägern (vgl. Zeichnung A) so weit vorgeschoben, bis die beweglichen Arme *hh* am verengten Halstheil einschnappen. Durch die Schraube *k* wird das Widerlager *i* bis zur Kuppe vorgeschoben, doch lehrt die Erfahrung, dass die Arme *hh* zum Fixiren des Gläschens genügen, somit das Widerlager *i* ganz fortfallen könnte. Da meine grösseren Röhrchen gegenwärtig durchweg einen cylindrischen Theil von 10 cm Länge besitzen, ist ein Umstellen des Widerlagers für gewöhnlich nicht nöthig, nur falls die 12·5 cm langen Röhrchen mit 8 cm Umfang gebraucht werden, muss das Widerlager verschoben werden und gleichzeitig entsprechend dem geringeren Durchmesser zwei andere Träger bei *ff* angeschraubt werden. Während des Hineinschiebens des Röhrchens in den Rotationsapparat muss dasselbe auch durch den Transmissionsriemen *ccc* hindurch geschoben werden. Derselbe, aus Leder bestehend, 6 mm breit, hat einen Gummibandeinsatz (Zeichnung A, weisser Theil), um die Dehnbarkeit zu vermehren. Andererseits wird der Transmissionsriemen, der während des Hineinschiebens schlaff vom Rade herabhängt, darnach auf den Rollenträger am Dorn *d* gethan, wodurch der Riemen genügend gespannt wird, um die Bewegung vom Rade auf die glatte Oberfläche des Röhrchens selbst unter Wasser zu übertragen. Sobald das Röhrchen im Rotationsapparat fixirt ist, beginnt man das Rad zu drehen und zwar so rasch, dass die dünnflüssige Gelatine in Folge der Centrifugalwirkung an die innere Oberfläche geschleudert wird, dann wird der Kaltwasserbehälter gehoben und das Rotiren mit gleicher Schnelligkeit 20—30 Secunden lang fortgesetzt, bis die Gelatine erstarrt ist. Nun wird der Riemen vom Dorn abgehoben und das Röhrchen herausgezogen, abgetrocknet und gegen das Licht gehalten, um etwaige Fehler im Gelatinecylinder zu erkennen. Nach dem Augenschein zu urtheilen, liegt die Gelatine in gleichmässiger Schicht dem cylindrischen Theil des Röhrchens an, die Kuppe wie der Halstheil sind völlig gelatinefrei.

Die durch ein Trittbrett zu hebende Wanne kann auch fortgelassen werden, da das Röhrchen durch den Transmissionsriemen allein schon hin-

länglich unter den horizontal eingestellten Trägern fixirt ist und es der Unterstützung durch das von unten her drückende Wasser nicht mehr bedarf. Es genügt, nachdem die Gelatine durch die Centrifugalkraft an den Wandungen des Röhrchens fixirt ist, aus einer Gieskanne kaltes Wasser auf das Röhrchen zu giessen, ja selbst das Wasserleitungswasser genügt, nur muss entsprechend der höheren Wassertemperatur das Centrifugiren längere Zeit fortgesetzt werden, doch möchte ich diese Modification nicht empfehlen, da das niederfallende Wasser möglicher Weise eine ungleichmässige Erschütterung der Wandung und somit eine ungleichmässige Vertheilung der Gelatine bewirken könnte. Da beim raschen Rotiren das Wasser mit dem Riemen auf das Rad geführt und die Umgebung bespritzt wird, habe ich eine Blechkappe auf das Rad setzen lassen und unter dem Rade einen Ausschnitt mit geneigter Platte angebracht, so dass das Wasser vom Rade und vom Tisch in die Wanne zurückfliesst und weder Wand noch Diele benetzt werden. (Fig. A.)

Mit Hülfe dieses Apparates habe ich nun eine Reihe von Versuchen ausgeführt, um festzustellen, wie viel Quadrate im cylindrischen, 12 bezw. 10 cm langen Röhrchen gezählt werden müssen, um brauchbare Mittelwerthe zu finden, aus denen sich die Totalsumme der im Röhrchen vorhandenen Colonieen berechnen lässt. Weiter wollte ich feststellen, an welcher Stelle des Röhrchens die Quadrate auszuzählen seien.

Diese Versuche liessen sich weder mit Erde noch Brunnenwasser ausführen, denn zum Auszählen der 120 bezw. 100 Quadrate in zehn Röhrchen bedurfte es zu viel Zeit, während die verflüssigenden Arten ein Zählen innerhalb kürzerer Zeit geboten. Ich wählte daher eine im Wasser weit verbreitete, nicht verflüssigende Kokkenart.

Der Haufencoccus producirt einen gelblichen Farbstoff und breitet sich an der Oberfläche in dünner weisser Schicht aus, welche die zwischen derselben und dem Auge im Innern der Gelatine sich entwickelnden, scharf umgrenzten, gelben, runden Colonieen deutlich erkennen lässt, so dass ein fehlerfreies Zählen von 40—60 Colonieen im Quadratcentimeter mit Leichtigkeit ausgeführt werden kann. Vom sechsten Tage an hört ein Weiterwachsen der Colonieen auf und solche Röhrchen habe ich noch nach $^1/_2$ Jahr zählen können, ohne Differenz im Zählresultat. Auch ist die gelbe Farbe, ohne gerade grell zu sein, intensiv genug, um das Auge nicht zu ermüden. Nach einigen Versuchen gelang es mir, eine Verdünnung in Aq. dest. steril. herzustellen, von der ich 1 cm in's Rollröhrchen hineinbringen musste, um 20—60 Colonieen im Quadratcentimeter zu finden.

Meine ersten Versuche galten der Prüfung der Genauigkeit im Zählen selbst. Sowohl in der Längsrichtung wie auch cirkulär wurde ein 1 cm

breiter Streifen bezw. Ring am Gläschen durchgezählt und dabei festgestellt, dass eine Woche alte Röhrchen bei wiederholtem Zählen bis zu zwei Procent gleiche Resultate ergaben, wenn nur unter gleichen Bedingungen gezählt wurde, und erkannte ich als solche die verschiedene Helligkeit: Sonnen-, Tageslicht und künstliche Beleuchtung und die Ermüdung des Auges, und erst nach Ausscheidung dieser störenden Momente liessen sich oben erwähnte Zählresultate erzielen. In wie weit die Beobachtungen beim Durchzählen aller 100 □ eines Röhrchens übereinstimmen, mögen folgende Versuchsreihen zeigen:

Tabelle I.

Die Menge der Colonieen in den einzelnen Röhrchen in 6 Versuchsreihen.

24./XII.

Nummer	Oberfläche in qcm	Gezählt				Berechnet aus 10 □			
		Absolute Zahl der Colonieen	Relat. Zahl Mittel = 1000	Abweich. vom Mittel	Reihenfolge	Absolute Zahl der Colonieen	Relat. Zahl Mittel = 1000	Abweich. vom Mittel	Reihenfolge
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11	102·2	6584	1024	+ 24	2	6840	1055	+ 55	2
12	101·5	6481	1011	+ 11	4	6420	990	— 10	6
13	102·3	6635	1035	+ 35	1	6890	1063	+ 63	1
14	102·0	6250	975	— 25	9	6190	955	— 45	9
15	102·6	6507	1015	+ 15	3	6560	1012	+ 12	4
16	103·3	5961	930	— 70	10	6110	942	— 58	10
17	102·3	6439	1005	+ 5	6	6670	1029	+ 29	3
18	102·3	6454	1007	+ 7	5	6530	1008	+ 8	5
19	102·2	6409	1000	± 0	7	6280	969	— 31	8
20	103·3	6394	998	— 2	8	6330	977	— 23	7
Mittel	102·4	6411·4	1000	± 1·94 %		6482·0	1000	± 3·34 %	
		30./III.							
11	vgl. Tab. I, 24./XII.	4046	953	— 47	10	4180	988	— 12	6
12		4089	963	— 37	9	3960	937	— 63	10
13		4269	1005	+ 5	5	4200	993	— 7	5
14		4461	1051	+ 51	1	4420	1045	+ 45	2
15		4357	1026	+ 26	2	4430	1048	+ 48	1
16		4164	981	— 19	7	4390	1039	+ 39	3
17		4255	1002	+ 2	6	4120	974	— 26	8
18		4344	1023	+ 23	3	4350	1029	+ 29	4
19		4145	976	— 24	8	4070	963	— 37	9
20		4332	1020	+ 20	4	4160	984	— 16	7
Mittel		4246·2	1000	± 2·54 %		4228·0	1000	± 3·22 %	

17./III.

Nummer	Oberfläche in qcm	Gezählt				Berechnet aus 10 □			
		Absolute Zahl der Colonieen	Relat. Zahl Mittel = 1000	Abweich. vom Mittel	Reihenfolge	Absolute Zahl der Colonieen	Relat. Zahl Mittel = 1000	Abweich. vom Mittel	Reihenfolge
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11	vgl. Tab. I, 24./XII.	3643	1045	+ 45	3	3580	1029	+ 29	2
12		3340	958	— 42	9	3400	977	— 23	7
13		3729	1069	+ 69	1	3760	1080	+ 80	1
14		3346	960	— 40	8	3540	1018	+ 18	4
15		3394	973	— 27	7	3410	980	— 20	6
16		3661	1050	+ 50	2	3520	1011	+ 11	5
17		3187	914	— 86	10	3330	957	— 43	9
18		3517	1009	+ 9	5	3390	974	— 26	8
19		3482	999	— 1	6	3310	948	— 52	10
20		3556	1023	+ 23	4	3570	1026	+ 26	3
Mittel		3485·5	1000	± 3·92 %		3481·0	1000	± 3·28 %	
				6./III.					
11	desgl.	2206	1032	+ 32	3	2220	1038	+ 38	2
12		2195	1027	+ 27	4	2170	1015	+ 15	5
13		2142	1002	+ 2	7	2060	963	— 37	8
14		2178	1019	+ 19	5	2200	1029	+ 29	3
15		2165	1013	+ 13	6	2070	968	— 32	7
16		1972	922	— 78	10	1990	931	— 69	10
17		2255	1055	+ 55	1	2170	1015	+ 15	4
18		1998	934	— 66	9	2030	949	— 51	9
19		2036	952	— 48	8	2130	996	— 4	6
20		2232	1044	+ 44	2	2340	1096	+ 96	1
Mittel		2137·9	1000	± 3·84 %		2138·0	1000	± 3·86 %	
				16./II.					
11	desgl.	1852	979	— 21	7	1820	956	— 44	8
12		1850	978	— 22	8	1940	1020	+ 20	4
13		2013	1064	+ 64	1	1980	1040	+ 40	3
14		1785	944	— 56	9	1890	993	— 7	7
15		1918	1014	+ 14	4	1990	1046	+ 46	2
16		1880	994	— 6	5	1770	930	— 70	9
17		1782	942	— 58	10	1730	909	— 91	10
18		1993	1054	+ 54	2	1890	993	— 7	6
19		1974	1044	+ 44	3	2090	1097	+ 97	1
20		1866	987	— 13	6	1930	1016	+ 16	5
Mittel		1891·3	1000	± 3·52 %		1903·0	1000	± 4·38 %	
				28./I.					
11	desgl.	2963	988	— 12	7				
12		2963	988	— 12	8				
13		3050	1017	+ 17	2				
14		3044	1015	+ 15	3				
15		3177	1060	+ 60	1				
16		2972	991	— 9	6				
17		2907	970	— 30	10				
18		2973	991	— 9	5				
19		2910	971	— 29	9				
20		3025	1009	+ 9	4				
Mittel		2998·4	1000	± 2·02 %					

Auf der linken Seite der Tabelle sind die durch's Zählen aller 100 □ ermittelten Summen, auf der rechten die durch Berechnung aus 10 □ gefundenen Werthe verzeichnet. Da die absoluten Zahlen Spalte 3 und 7 wegen der wechselnden Zahl der Colonieen in den einzelnen Versuchsreihen sich zum Vergleich nicht eignen, habe ich in Spalte 4 und 8 die entsprechenden Verhältnisszahlen eingetragen, wobei das aus den absoluten Zahlen berechnete Mittel = 1000 gesetzt und mit diesem Mittel jeder einzelne Summand in Relation gebracht wurde. In Spalte 5 und 9 sind die Abweichungen vom = 1000 gesetzten Mittel vermerkt und mit den entsprechenden Zeichen versehen, je nachdem dieselben grösser oder kleiner als das Mittel waren. In Spalte 6 und 10 sind die Röhrchen je nach der Colonieenzahl geordnet. Berücksichtigen wir zunächst die linke Seite der Tabelle, so sehen wir, dass die während ein und derselben Versuchsreihe ermittelten Summen selbst beim Durchzählen aller Quadrate nicht vollkommen übereinstimmen. Die geringsten Abweichungen ± 2·0 Proc. finden sich in der Versuchsreihe vom 24./XII., die grössten ± 4·0 Proc. am 17./III., in der ersteren handelte es sich um die grössten absoluten Zahlen, nicht aber in der zweiten Reihe um die kleinsten absoluten Zahlen. Diese Abweichungen sind jedenfalls nicht als Zählungsfehler anzusehen, da, wie oben bemerkt, eine wiederholte Zählung jedes abweichende Resultat controlirte. Auch kann die verschiedene Grösse der Quadratoberfläche der einzelnen Röhrchen keinen Einfluss gehabt haben, denn wie aus Tabelle II zu ersehen, in welcher Spalte 5 und 6 bezw. 9 und 10 mit Spalte 2 (Tab. I) combinirt sind, vertauschen die einzelnen Röhrchen ihre Plätze in verschiedenen Versuchsreihen vielfach trotz gleicher Qudratfläche.

Tabelle II.

Reihenfolge der Röhrchen je nach der Zahl der Colonieen.

Nummer	Gezählt						Berechnet aus 10 □						Quadrat-oberfläche
	24./XII.	30./III.	17./III.	6./III.	16./II.	Summa	24./XII.	30./III.	17./III.	6./III.	16./II.	Summa	
11	2	10	3	3	7	25	2	6	2	2	8	20	102·2
12	4	9	9	4	8	34	6	10	7	5	4	32	101·5
13	1	5	1	7	1	15	1	5	1	8	3	18	102·3
14	9	1	8	5	9	32	9	2	4	3	7	25	102·0
15	3	2	7	6	4	22	4	1	6	7	2	20	102·6
16	10	7	2	10	5	34	10	3	5	10	9	37	103·3
17	6	6	10	1	10	33	3	8	9	4	10	34	102·3
18	5	3	5	9	2	24	5	4	8	9	6	32	102·3
19	7	8	6	8	3	32	8	9	10	6	1	34	102·2
20	8	4	4	2	6	24	7	7	3	1	5	23	103·3

Nr. 13 steht dreimal an erster, einmal an fünfter und einmal an siebenter Stelle, Nr. 16 je einmal an zweiter und zehnter. Nr. 17 zweimal an zehnter, einmal an erster Stelle.

Weiter kann auch nicht die Ungenauigkeit in der Eintheilung der Pipette, aus welcher die Flüssigkeit hinzugesetzt wurde, die Unterschiede in der Colonieenzahl bedingt haben, denn in der Versuchsreihe vom 6./III. füllte ich die Pipette, nachdem ich die fünf ersten Röhrchen beschickt hatte, von Neuem mit der Bakterienaufschwemmung, doch zeigte sich keine Congruenz zwischen den einzelnen Röhrchen der ersten und zweiten Hälfte. Am 16./II. liess ich in jedes Röhrchen, nicht wie üblich 1 ccm, sondern je 15 Tropfen der Aufschwemmung hinzufliessen und auch diese Reihe zeigt ebenso grosse Abweichungen, wie sie in den anderen Versuchsreihen beobachtet wurden.

Es muss demnach angenommen werden, dass die Vertheilung der Bakterien in der Aufschwemmung keine vollkommen gleichmässige gewesen sein kann und betragen diese Schwankungen trotz sorgfältigen Schüttelns der Lösung nach Tabelle I von 2 bis 4 Procent, im Mittel demnach $\pm$ 3 Procent. Mit dieser Grösse der Abweichung wird man sich wohl bei allen quantitativen Untersuchungen über die Keimzahl im Wasser oder der Erde begnügen müssen.

Für die Praxis haben die Zählresultate aus Tabelle I keinen Werth, denn es ist unmöglich, in zehn Röhrchen die ganze Oberfläche auszuzählen. Allgemein üblich ist es, aus drei Röhrchen das Mittel zu ziehen und in den drei Röhrchen auch nur eine gewisse Zahl von Quadraten zu berücksichtigen. Es fragt sich nur, wie viele Quadrate müssen im einzelnen Röhrchen berücksichtigt werden und an welcher Stelle des Röhrchens soll gezählt werden und wie gross wird in solch' einem Fall die Wahrscheinlichkeit sein, dass dieses Mittel mit der wirklichen durch Auszählung aller Quadrate ermittelten Summe übereinstimmen wird. Zur Beleuchtung dieser Fragen dürfte Tabelle I verwerthet werden.

Bei Berücksichtigung von zehn Quadraten, die an bestimmten Stellen in jedem einzelnen der zehn Röhrchen ausgewählt waren, erlangte ich folgende Resultate (vergl. die rechte Hälfte von Tab. I).

Stellen wir zunächst die absoluten Totalsummen neben einander:

	Gezählt	Berechnet	Gezählt	Berechnet
24./XII.	64 114	64 820		1011
30./III.	42 462	42 280		996
17./II.	34 855	34 810	= 1000:	999
6./III.	21 379	21 380		1000
16./II.	18 913	19 030		1005
Summa:	181 723	182 320	= 1000:	1003·3

so stimmen die Zahlen mit Ausnahme der ersten Versuchsreihe fast völlig mit einander überein. Beim Vergleich der Abweichungen der einzelnen Summanden vom Mittel (Spalte 5 u. 9, Tab. I) ergiebt sich, dass diese Abweichungen für die berechneten Zahlen etwas grösser sind, wie folgende Uebersicht lehrt:

Abweichung vom Mittel:

	Gezählt	Berechnet
24./XII.	± 1·94 Proc.	± 3·34 Proc.
30./III.	± 2·54 „	± 3·22 „
17./III.	± 3·92 „	± 3·28 „
6./III.	± 3·84 „	± 3·86 „
16./II.	± 3·52 „	± 4·38 „
Mittel:	± 3·15 „	± 3·61 „

Wenn man demnach trotz Auszählens aller Quadrate dennoch auf Abweichungen von ± 3 Procent stösst, so kann man bei Berücksichtigung von nur zehn Quadraten in je zehn Röhrchen auf ± 3·5 Procent rechnen. Die Resultate stimmen recht gut überein.

Eine gleiche Uebereinstimmung ergiebt sich auch aus Tabelle II: Die Reihenfolge, in welcher die einzelnen Röhrchen nach der Colonieenzahl geordnet in den verschiedenen Versuchsreihen auf einander folgen, unterliegt in beiden Reihen (gezählt und berechnet) gewissen Schwankungen, doch sind diese Schwankungen ähnlich, d. h. falls sich in einem Röhrchen beim Auszählen eine über's Mittel gehende Colonieenzahl findet, so übersteigt auch die berechnete Zahl das Mittel und umgekehrt. Auch bei Berücksichtigung der Summen in Tabelle II ergiebt es sich, dass Nr. 13 und 15 in beiden Reihen am häufigsten eine grosse, Nr. 16 und 17 eine kleine Zahl von Colonieen gezeigt haben.

Es fragt sich nun weiter, um wie viel Procent sich die Wahrscheinkeit, das richtige Mittel gefunden zu haben, verringern wird, falls statt zehn Röhrchen nur drei in Rechnung gebracht werden. Zu diesem Zwecke habe ich die ungünstigsten Bedingungen gewählt, ich habe die drei kleinsten und die drei grössten Summanden berücksichtigt, aus denselben je ein Mittel berechnet und dieses mit dem aus zehn Röhrchen ermittelten in Relation gesetzt. Dasselbe habe ich dann auch noch für je zwei Röhrchen und endlich auch noch für je eines durchgeführt:

	Gezählt:			Berechnet:		
	1 Röhrchen	2 Röhrchen	3 Röhrchen	1 Röhrchen	2 Röhrchen	3 Röhrchen
24./XII.	±5·2 Proc.	±3·9 Proc.	±2·8 Proc.	±6·6 Proc.	±5·5 Proc.	±4·7 Proc.
30./III.	±4·9 „	±4·0 „	±3·4 „	±5·5 „	±4·8 „	±4·3 „
17./III.	±7·7 „	±6·2 „	±5·5 „	±6·5 „	±5·1 „	±4·2 „
6./III.	±6·7 „	±6·1 „	±5·4 „	±8·2 „	±6·3 „	±5·3 „
16./II.	±6·1 „	±5·8 „	±4·9 „	±9·4 „	±7·5 „	±6·4 „
Mittel:	±6·1 „	±5·2 „	±4·4 „	±7·1 „	±5·8 „	±5·0 „

Berechnet man demnach ein Mittel aus nur drei Röhrchen, in welchen man nur zehn Quadrate an bestimmten Stellen ausgezählt hat, so kann man auf eine Abweichung von ± 5 Procent rechnen. Viel grösser werden die Abweichungen, falls man ein Mittel aus gleichfalls zehn Quadraten, welche jedoch nach dem Zufall durch Würfeln aus den 100 Quadraten ausgewählt wurden, berücksichtigt, oder falls man statt zehn Quadraten nur eine geringere Anzahl auszählt. Letztere Möglichkeit habe ich nicht weiter berücksichtigt, da die meisten Autoren zehn Quadrate benutzen.

	Berechnet aus 10 bestimmten □				Berechnet aus 10 durch Würfeln bestimmten □			
	1 Röhr.	2 R.	3 R.	10 R.	1 Röhr.	2 R.	3 R.	10 R.
24./XII.	± 6·6 %	± 5·5 %	± 4·7 %	± 3·3 %	±10·0%	± 8·3 %	± 7·5 %	± 5·7 %
30./III.	± 5·5 „	± 4·8 „	± 4·3 „	± 3·2 „	±11·8 „	± 8·8 „	± 7·8 „	± 5·8 „
17./III.	± 7·7 „	± 6·2 „	± 5·5 „	± 3·3 „	±11·5 „	± 8·8 „	± 7·5 „	± 5·7 „
Mittel	± 6·6 „	± 5·5 „	± 4·8 „	± 3·3 „	±11·1 „	± 8·6 „	± 7·6 „	± 5·7 „

Es kommt demnach wesentlich auf die Stelle des Röhrchens an, an welcher man die zur Ermittelung der mittleren Colonieenzahl bestimmten zehn Quadrate auswählt. Diese Stellen habe ich durch wiederholtes Auszählen aller Quadrate eines Röhrchens festgestellt und lässt sich im Allgemeinen behaupten, dass diese Stellen weder in der Mitte noch im Anfange oder Ende des Röhrchens liegen, sondern beim Uebergang des mittleren Theils in den Kuppen- bezw. Pfropftheil, doch kommen bei einzelnen Röhrchen Verschiebungen nach beiden Seiten vor. Der cylindrische Theil meiner Röhrchen war 10 ccm lang und zählte ich von der Kuppe zum Pfropf hin von 1 bis 10. Die Stellen, an denen gezählt wurde, lagen bei Röhrchen:

Nr. 11 zwischen 10 u. 9 und 4 u. 3	Nr. 16 zwischen 9 u. 8 und bei 4
„ 12 „ 9 u. 8 und bei 3	„ 17 bei 10 und bei 4
„ 13 bei 8 u. zwisch. 3 u. 2	„ 18 zwischen 9 u. 8 u. zwisch. 4 u. 3
„ 14 bei 10 „ „ 4 u. 3	„ 19 „ 9 u. 8 „ „ 4 u. 3
„ 15 zwischen 8 u. 7 „ „ 4 u. 3	„ 20 „ 10 u. 9 und bei 4

Da nun ein wenn auch nur einmaliges Auszählen aller Quadrate eine zeitraubende Operation darstellt und die zu wählenden zehn Quadrate nicht bei allen Röhrchen an ein und derselben Stelle liegen, so suchte ich festzustellen, weshalb die Stelle des Zählens bald von 10 bis 7 bezw. 4 bis 2 verschoben werden musste, um Quadrate mit einer mittleren Colonieenzahl zu erlangen. Zu diesem Zweck musste ich das einzelne Röhrchen zunächst darauf prüfen, ob sich in den verschiedenen Versuchsreihen an denselben Stellen eine Anhäufung bezw. Verminderung von

Colonieen nachweisen liess, oder ob die Menge regellos wechselte. Wie schon bemerkt, erschien mir nach Anwendung der Centrifuge die Vertheilung der Gelatine innerhalb des cylindrischen Theils des Röhrchens eine äusserst gleichmässige zu sein. In der Längsrichtung wie auch circulär liess sich mit blossem Auge kein Unterschied in der Dicke der Gelatineschicht wahrnehmen und veranlasste mich zumeist dieser Umstand zum zeitraubenden Auszählen aller Quadrate, da ich mich der Hoffnung hingab, aus zwei oder drei Quadraten bereits ein brauchbares Mittel finden zu können.

Es zeigte sich jedoch, dass die Vertheilung der Gelatine durchaus keine ganz gleichmässige war, wie es zunächst schien, denn beim Auszählen der Colonieen in der Längsrichtung wie circulär fanden sich Abweichungen, die sich in den verschiedenen Versuchsreihen an denselben Stellen wiederholten und somit eine Gesetzmässigkeit in der ungleichen Vertheilung der Colonieen bezw. der Gelatine bewiesen, die auf bestimmte physikalische Eigenthümlichkeiten des Röhrchens hinwiesen. Diese Besonderheiten aufzudecken, schien mir lohnenswerth, indem das Auswählen von Quadraten mit mittlerer Keimzahl wesentlich dadurch erleichtert werden musste.

Beim genaueren Betrachten eines centrifugirten Röhrchens, an dessen Innenwand die Gelatine scheinbar in gleich dicker Schicht von 1 mm Höhe[1] erstarrt war, zeigte es sich namentlich beim Beobachten von Lichtreflexen, dass die Dicke der Glaswandung sowohl in der Längsrichtung wie auch circulär keine gleiche sein könne. Diese Annahme fand ihre Bestätigung beim Durchmessen der Wandung mit einer Leere, nachdem ich ein Gläschen in eine Serie 1 cm breiter Ringe zerschnitten hatte. Die Dicke der Gelatineschicht liess sich dabei nicht messen. Um auch das unversehrte Gläschen mit genügender Genauigkeit messen zu können, construirte mir Hr. P. Schultze eine Leere, mit der ich einmal die Wandstärke, andererseits den äusseren Durchmesser bestimmen konnte.

Die Leere besteht aus drei viereckigen 1 qcm starken, 20 cm langen Stahlstäben, welche an einem noch stärkeren 47 cm hohen Galgen unbeweglich neben einander befestigt sind. Der rechte Stahlstab ist an seinem unteren Ende von einem horizontal liegenden Hebel mit kugliger Oberfläche durchbohrt, welcher eine Spiralfeder bewegt, deren Verschiebung am Zifferblatt abgelesen werden kann. Die beiden anderen Stäbe tragen in gleicher Höhe gleichfalls Hebel, welche durch Schrauben verstellt werden können, worauf sie als unbewegliche Punkte anzusehen sind. Zu-

[1] 10 ccm Gelatine auf eine Fläche von 100 qcm gleichmässig ausgebreitet, ergiebt eine Schicht von 1 mm Höhe.

nächst wird die Entfernung des beweglichen Hebels vom linken äusseren Stahlstabe auf genau 30 mm eingestellt, während der Zeiger auf 0 zeigt, darauf wird das zu messende Gläschen zwischen die beiden Punkte geschoben und somit der äussere Durchmesser bestimmt und seine Grösse am Zifferblatt abgelesen. Soll die Wandstärke abgemessen werden, so wird der bewegliche Hebelarm und der mittlere Stahlstab so eingestellt, dass der Zeiger auf 0 zeigt, dann wird das Gläschen von unten her so über den mittleren Stahlstab geschoben, dass beide Hebel die Glaswand zwischen sich fassen und am Zeiger die Entfernung abgelesen.

Hinter den drei Stäben steht noch ein vierter, 36 cm langer Stab, an welchem eine Metallhülse, in welche die Kuppe des Gläschens hineinpasst, in senkrechter Richtung verschoben werden kann. Die in zehn bezw. acht gleiche Theile getheile Hülse kann durch einen unter ihr befindlichen Knopf in der Horizontalebene gedreht werden. Da die Kuppe in der Metallhülse unbeweglich befestigt ist, macht das Gläschen gleichzeitig mit der Hülse eine Drehung um seine Längsaxe, so dass immer wieder neue Stellen des Gläschens zwischen die Hebelarme der Leere gebracht werden. Weiter kann die Hülse mitsammt dem Röhrchen am vierten Stabe um 0·5 cm verschoben werden, wodurch die Möglichkeit geboten ist, auch in der Längsrichtung des Gläschens nach einander alle Theile durchzumessen.

Ich habe nun an meinen Gläschen an je zehn Stellen (durch Senkung des Röhrchens um je 1 cm und durch Drehung um die Längsaxe) den äusseren Durchmesser und die Wandstärke bestimmt und somit für jedes Röhrchen 200 Messungen, die auf 1 cm in senkrechter wie horizontaler Richtung von einander abstanden, erhalten, von denen 100 dem Durchmesser und 100 der Wandstärke angehörten.

Um nun die gemessenen Stellen wiederfinden zu können, wurde das Gläschen in der Hülse unbeweglich befestigt und letztere am vierten Stabe so weit gehoben, dass die beiden Hebelarme zu beiden Seiten der Kuppe beim Uebergang in den cylindrischen Theil zu liegen kamen und am Gläschen ein horizontaler Strich ausgeführt, der durch beide Hebel hindurchging, dann die Hülse um 0·5 cm gesenkt und die erste Messung vorgenommen. Hierauf wurde die Hülse um einen Theilstrich gedreht, wieder gemessen und so fort, bis alle zehn Durchmesser bestimmt waren, dann wurde die Hülse mit dem Gläschen um 1 cm gesenkt und wiederum zehn Messungen ausgeführt und so weiter, bis alle 100 Messungen beendigt waren. Um aber auch in der Horizontalen den Nullpunkt wiederzufinden, wurde auf den horizontalen Bleifederstrich ein senkrechter gesetzt und beide eingeritzt, so dass sie für immer fixirt waren.

Beim Bestimmen der zehn Durchmesser in den zehn Ringen wurde derselbe Durchmesser zweimal gemessen, das eine Mal während die Hülse

z. B. auf 0, das andere Mal auf 5 eingestellt, d. h. um 180° gedreht war. Nur selten stimmten beide Messungen vollkommen überein, vielmehr fanden sich Differenzen bis zu 0·05 mm. Diese Ungenauigkeiten waren nicht zu vermeiden und sind auf das fehlerhafte Centriren beim Fixiren der Kuppe in der Hülse zu beziehen. Ich habe das Mittel aus beiden Beobachtungen verwerthet.

Endlich wurde auch noch 10 cm von der an der Kuppe bezeichneten Marke, eine zweite im Halstheil des Röhrchens angestrichen, wo die Verengerung am Halse beginnen sollte.

Durch Subtraction der Wandstärke vom äusseren Durchmesser erhielt ich für die 100 Stellen, an denen gemessen worden war, den inneren Durchmesser und bei Berücksichtigung aller 10 bezw. 5 Durchmesser eines Ringes konnte ich feststellen, ob der Querschnitt des Röhrchens an der entsprechenden Stelle ein Kreis war oder mehr weniger davon abwich. Aeusserst selten waren alle Durchmesser gleich gross, meist war die Figur ein Oval, der grösste Durchmesser stand senkrecht auf dem kleinen, der Unterschied betrug meist 0·5 mm, doch fanden sich auch Ringe, wo der Durchmesser um 1 mm von einander abwichen. Durch Combination aller inneren Durchmesser liess sich einmal ein mittlerer Querschnitt, wie auch ein mittlerer Durchmesser für's ganze Röhrchen ermitteln.

Um nun die Colonieen entsprechend den gemessenen Stellen abzählen zu können, musste ich mir auch einen Zählapparat construiren. Derselbe besteht (Fig. C) aus zwei 17 cm langen Metallplatten, die unter einem r. Winkel unbeweglich verbunden sind. Am rechten Ende ist eine Metallhülse (*c*), wie bei der Leere angebracht zur Aufnahme der Kuppe des Röhrchens. Die Hülse ist gleichfalls in zehn gleiche Theile getheilt und mit entsprechenden Zahlen, die von 0 beginnen, bezeichnet. In diese Hülse wird das Röhrchen hineingethan, während der becherförmige Halstheil am linken Ende auf einer Unterlage ruht, wodurch die horizontale Lage des Röhrchens erreicht wird. Gleichzeitig achtet man darauf, dass der Nullpunkt der Hülse mit der senkrechten Marke am Röhrchen zusammenfällt. Am oberen Rande der senkrechten Platte sind von rechts nach links auf je 1 cm Entfernung die Zahlen 1 bis 10 (bezw. 12) eingravirt und durch Sperrvorrichtungen markirt. An demselben Rande läuft auch ein Schlittenapparat (*d*), welcher das 1 qcm grosse Zählquadrat (*f*) trägt. Wenn das Zählquadrat bei 1 eingestellt ist, muss der rechte Rand desselben mit der horizontal verlaufenden Marke am Gläschen zusammenfallen. Nachdem das Gläschen in solcher Weise in beiden Richtungen justirt ist, wird das Zählquadrat so weit gegen den Halstheil verschoben, dass die Sperr-

vorrichtung bei 10 einschnappt, wobei der linke Rand des Zählquadrates auf die Halseinschürung fällt und nun kann die Zählung beginnen.

Meinen Zählquadrat habe ich gleichfalls etwas modificirt, um die Parallaxe zu vermeiden. Anstatt aus dünnem Blech, ist es aus 5 bezw. 7 mm dickem Messing (*f*) ausgearbeitet und die Innenwände des Schachtes schwarz angestrichen, wodurch die Spiegelbilder verschwinden; ebenso ist auch die horizontale Platte angestrichen, wodurch unangenehme Lichtreflexe möglichst vermieden werden. Weiter befinden sich am Boden des Schachtes drei horizontal verlaufende Fäden, wodurch das Zählquadrat in vier über einander liegende, je $^1/_4$ qcm grosse Felder zerlegt wird. Ausserdem kann von oben her eine dünne Platte bis zu den Fäden hineingeschoben werden, wodurch das Zählquadrat in zwei neben einander liegende gleich grosse Abtheilungen zerfällt. Die auf dem Gläschen ruhende Fläche des Zählquadrates ist der Wölbung des Glases entsprechend ausgehöhlt und mit einem kleinen Gewicht beschwert, um das Andrücken stets zu besorgen (*g*).

Nachdem bei Nr. 10 die Colonieen ausgezählt worden sind, wird das Zählquadrat nach 9 gerückt und so weiter, bis alle zehn neben einander liegende Quadrate, die zusammen einen 10 cm langen Streifen bilden, ausgezählt sind, dann wird das Zählquadrat zurückgeschlagen, das Röhrchen mit der Metallhülse um 36° gedreht, so dass der nächstfolgende Streifen nach oben zu liegen kommt, das Zählquadrat wieder bis 10 zurückgeschoben und der nachfolgende Streifen durchgezählt (vergl. Tab. X). Bei Addition der ersten vertikalen Columne (mit 10 bezeichnet) erhalte ich die Summe der Colonieen im ersten 1 cm breiten Ringe neben der Halseinschnürung, durch Addition der obersten horizontalen Columne (mit 0 bezeichnet) erhalte ich die Summe der Colonieen im ersten 1 cm breiten Streifen, der meist mit dem grossen Durchmesser zusammenfiel, indem ich durch eine vorläufige Messung am Röhrchen zunächst diesen aufsuchte und dementsprechend die senkrechte Marke aufzeichnete.

Mit Hülfe dieses Zählapparates wurde es mir möglich, genau an derselben Stelle, an der ich die Messung am Gläschen ausgeführt hatte, auch mein Zählquadrat einzustellen und ebenso leicht war es, jedes beliebige Quadrat am Röhrchen wieder einzustellen und zum zweiten Mal durchzuzählen.

Endlich sei noch erwähnt, dass ich unter die horizontale Platte ein Dreieck unterschob, wodurch dieselbe wie ein Objecttisch am Mikroskop umgelagert wurde. Das lästige Hinüberbeugen des Kopfes beim Zählen wurde mehr oder weniger vermieden.

Die Resultate fortgesetzter Messungen der äusseren Durchmesser und der Wandstärke ergeben zunächst dass kein Röhrchen dem anderen voll-

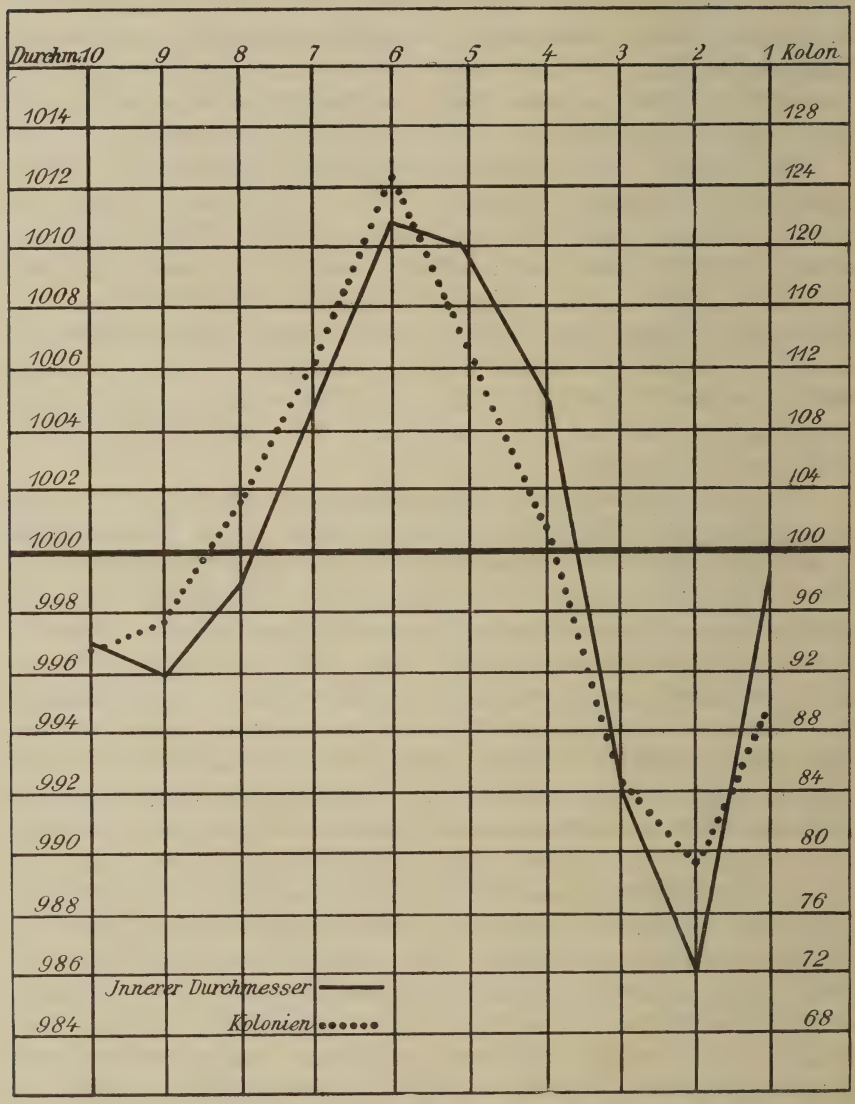
kommen gleicht, wohl aber erkennt man einen Typus, der darin besteht, dass sich erstens das Röhrchen von der Kuppe beginnend im cylindrischen Theil zu erweitern beginnt, um 2, 3 bezw. 4 cm von der Kuppe entfernt den grössten Umfang anzunehmen, worauf eine langsamere Abnahme des Umfanges bis zum Propftheil folgt, und zweitens dass die Wandung in einigen Fällen gleich im ersten Ringe nach der Kuppe, in anderen erst im zweiten und dritten bezw. dritten und vierten am dicksten ist.

Da nun der innere Durchmesser (äusserer Durchmesser — Wandstärke) die Vertheilung der Gelatine auf die Ringe bezw. Streifen vor Allem beeinflussen muss, habe ich denselben von Centimeter zu Centimeter festgestellt, daraus einen mittleren inneren Durchmesser für's ganze Röhrchen ermittelt und mit diesem = 1000 gesetzten Mittel die Durchmesser der einzelnen Ringe verglichen und dadurch Verhältnisszahlen erhalten, die mit den in demselben Ringe ausgezählten Colonieen verglichen werden konnten. Durch Aufzeichnen von Curven für beide Reihen von Beobachtungen liess sich ein Parallelismus bezw. Antagonismus leichter feststellen (vgl. S. 532).

Das Verhalten des inneren Durchmessers zeigt nun bei den verschiedenen Röhrchen mancherlei Schwankungen, doch erkennt man gleichfalls einen Typus und zwei seltenere Abarten. Dem Typus entspricht es, dass (Nr. 15 Tab. III) der innere Durchmesser vom ersten zum zweiten Ringe abnimmt und im ersten bisweilen, im zweiten ohne Ausnahme, unter dem mittleren Durchmesser des Röhrchens liegt. Vom dritten Ringe an steigt der Durchmesser stetig, schneidet zwischen drittem und viertem Ringe die Mittellinie, erreicht zwischen fünftem und siebentem Ringe das Maximum, fällt darnach ebenso rasch wieder, schneidet zum zweiten Mal die Mittellinie zwischen dem siebenten und neunten Ringe, um am Ende des Cylinders wiederum ohne Ausnahme unterhalb der Mittellinie zu liegen. Die Verengerung am zweiten Ringe, die mit einer Dickenzunahme der Wandung combinirt ist, ist wohl auf das Zuschmelzen des ursprünglich cylindrisch geformten Glasrohres zurückzuführen. Da sich der Glascylinder während des Umformens zum Reagensgläschen bis in den mittleren Theil stark erwärmt, scheint die Wandung gleichzeitig an Dicke zuzunehmen, ohne dass sich der äussere Durchmesser wesentlich zu ändern braucht. In Folge dessen resultirt ein Röhrchen, dessen innerer Durchmesser im mittleren Theil am weitesten, an beiden Enden dagegen verjüngt ist.

Die häufigere Abart zeigen diejenigen Röhrchen (Nr. 19 Tab. III), die eine ungewöhnlich weite Kuppe besitzen, indem die Wandung des Glases anstatt 1 mm, wie in den typischen Fällen, nur 0·5 mm beträgt. Solche Röhrchen besitzen wohl auch eine mittlere Anschwellung, doch

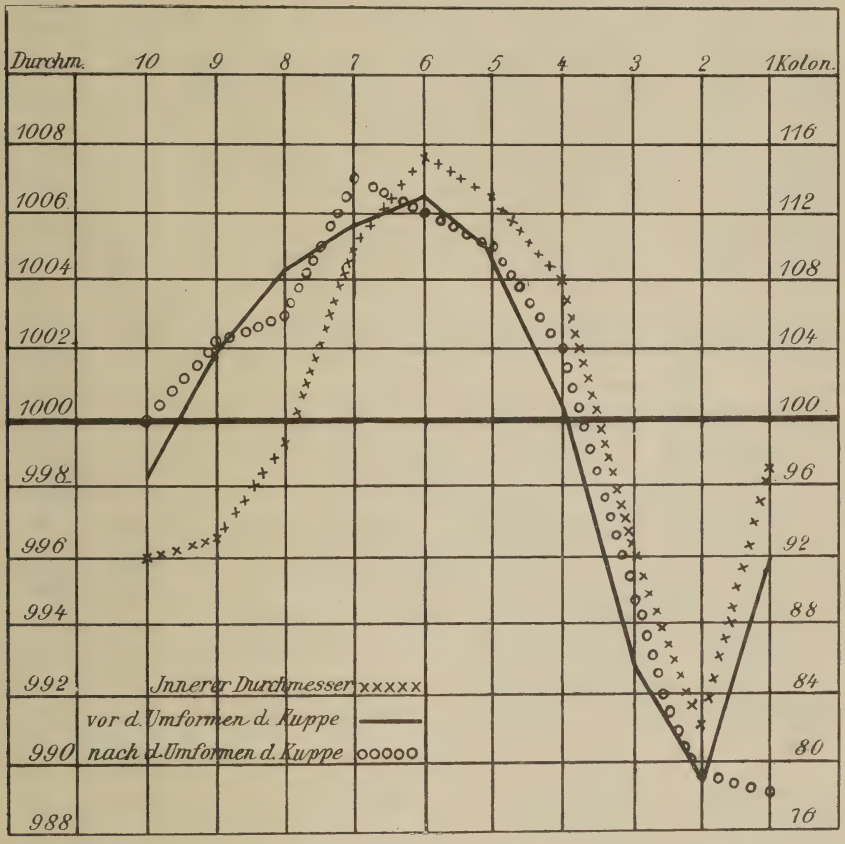
überwiegt der Durchmesser im Kuppentheil so bedeutend, dass bei graphischer Darstellung eine Curvenlinie resultirt, die in den ersten



Nr. 1. Röhrchen Nr. 16.
Vertheilung der Colonieen auf die Ringe.

Ringen über dem Mittel, in den letzten unter demselben liegt und somit der Cylinder an der Kuppe am weitesten, am Pfropftheil am engsten erscheint.

Eine zweite seltenere Abart entsteht dann, falls das Röhrchen (Nr. 14 Tab. III) von der Kuppe bis zum Pfropftheil einen fast gleichen äusseren Durchmesser besitzt, während die Wandung im Kuppentheil ungewöhnlich dick (über 1 mm) ist und von dort aus allmählich gegen den Pfropf abnimmt. Bei der graphischen Darstellung des inneren Durchmessers erhält man eine Linie, welche, umgekehrt wie bei der ersten Abart, an



Nr. 2.

Vertheilung der Colonieen auf die Ringe vor und nach dem Umformen der Kuppe.

der Kuppe unter dem Mittel beginnend die Mittellinie zwischen dem dritten und vierten Ringe schneidet und nun bis zum Pfropf über derselben verläuft.

Inwieweit nun das Verhalten des inneren Durchmessers die Menge der Colonieen in den einzelnen Ringen des Röhrchens beeinflusst, mögen folgende drei Beispiele zeigen:

Tabelle III. Vertheilung der Colonieen nach Ringen.

Typisches Röhrchen Nr. 15.

		10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Aeusserer Durchmesser.	Absolute Zahl	31·10 cm	31·25	31·40	31·63	31·75	31·75	31·75	31·75	31·63	31·50
„ „	Mittel = 1000	986	990	995	1003	1006	1006	1006	1006	1003	998
Wandstärke.	Absolute Zahl	0·50 cm	0·55	0·60	0·60	0·65	0·68	0·80	0·95	1·00	0·60
„	Mittel = 1000	720	790	870	870	940	980	1150	1370	1430	870
Innerer Durchmesser	Absolute Zahl	30·60 cm	30·70	30·80	31·03	31·10	31·07	30·95	30·80	30·63	30·90
„ „	Mittel = 1000	991	995	998	1006	1009	1008	1003	998	992	1002
Colonieen	Mittel = 1000	886	964	1018	1118	1104	1104	1068	880	852	1006
Falsche Einstellung des Röhrchens		790	910	1070	920	1180	1060	1050	870	900	1240

Atypisches Röhrchen Nr. 19.

Aeusserer Durchmesser.	Absolute Zahl	31·15	31·37	31·53	31·60	31·62	31·65	31·75	31·75	31·65	31·70
„ „	Mittel = 1000	987	993	998	1001	1002	1003	1005	1005	1003	1004
Wandstärke.	Absolute Zahl	0·45	0·48	0·50	0·52	0·52	0·55	0·58	0·62	0·55	0·40
Innerer Durchmesser	Absolute Zahl	30·70	30·90	31·03	31·08	31·10	31·10	31·18	31·13	31·10	31·30
„ „	Mittel = 1000	989	995	999	1000	1001	1001	1004	1002	1001	1008
Colonieen.	Mittel = 1000	832	994	1044	1026	1030	1024	1020	1000	1000	1052

Atypisches Röhrchen Nr. 14.

Aeusserer Durchmesser.	Absolute Zahl	31·35	31·45	31·45	31·50	31·60	31·57	31·60	31·67	31·63	31·63
Wandstärke	„ „	0·50	0·55	0·60	0·60	0·65	0·70	0·80	0·95	1·15	1·15
Innerer Durchmesser.	„ „	30·85	30·90	30·85	30·90	30·95	30·87	30·80	30·72	30·48	30·48
„ „	Mittel = 1000	1003	1004	1003	1004	1005	1003	1000	998	990	990
Colonieen.	Mittel = 1000	1040	1086	1126	1144	1124	1090	1020	948	786	636

Zwischen äusserem Durchmesser bezw. Wandstärke und Colonieenzahl ist ein Parallelismus nicht zu constatiren, wohl aber besteht ein ähnliches Verhalten zwischen innerem Durchmesser und Colonieenzahl (vergl. Curve). Beide Linien schneiden die Mittellinie bei den typischen Röhrchen (Nr. 15 bezw. Nr. 16) nahe an derselben Stelle einmal zwischen 3 und 4 und zweitens zwischen 7 und 8, nur erhebt sich die Curvenlinie der Colonieen im mittleren Theil (Ring 3 bis 7) relativ viel stärker als die Curvenlinie des inneren Durchmessers. Da sich beide Erscheinungen bei allen Versuchsreihen in allen Röhrchen wiederfinden, so muss eine Beziehung zwischen dem inneren Durchmesser und der Colonieenzahl bestehen, doch müssen noch andere Momente gleichfalls einen Einfluss auf die Vertheilung der Colonieen bezw. der Gelatine ausüben. Als weitere Incongruenz zwischen Durchmesser und Colonieenzahl ist die Erscheinung anzuführen, dass sich im Kuppentheil relativ weniger, im Pfropftheil relativ mehr Colonieen finden, als dem in beiden Fällen unter dem Mittel liegenden Durchmesser entsprechend zu erwarten gewesen wäre (vergl. Curve) und spricht auch dieser Umstand dafür, dass ausser dem inneren Durchmesser noch andere Factoren bestimmend auf die Vertheilung der Gelatine einwirken müssen. Bei den atypischen Röhrchen ist der Einfluss des inneren Durchmessers auf die Colonieenzahl wiederum unverkennbar. In Nr. 19 Tab. III (weiter Kuppentheil) ist eine Anhäufung im Kuppentheil, speciell im ersten Ringe, in Nr. 14 (enge Kuppe und weiter Pfropftheil) eine sehr starke Verminderung im Kuppentheil bei starker Anhäufung im Pfropftheil sehr deutlich.

In Tabelle IV lasse ich für die Röhrchen 15, 19 und 14 als Paradigmata die Abweichungen der Verhältnisszahlen vom Mittel sowohl für den inneren Durchmesser wie auch für die Colonieenzahl für jede der fünf Versuchsreihen folgen, während ich für die übrigen Röhrchen nur das Mittel aus allen fünf Versuchsreihen angebe. Ein gewisser Parallelismus besteht, wenngleich noch keine Congruenz.

Tabelle IV. Vertheilung der Colonieen nach Ringen.

Nr. 15.

Abweichung d. Colonie vom Mittel = 100	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
24./XII.	87	95	108	116	100	110	101	84	99	100
30./III.	88	92	103	115	115	113	105	88	82	99
17./III.	92	109	104	111	111	100	102	89	89	93
6./III.	82	98	100	111	114	115	111	88	78	103
16./II.	94	88	94	106	112	114	115	91	78	108
Mittel	88·6	96·4	101·8	111·8	110·4	110·4	106·8	88·0	85·2	100·6
Inn. Durchm.	991	995	998	1006	1008	1007	1003	998	993	1001

Nr. 19.

Abweichung d. Colonie vom Mittel = 100	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
24./XII.	93	96	100	105	102	101	103	95	102	104
30./III.	81	102	99	95	104	96	104	101	107	111
17./III.	76	95	104	109	106	104	103	94	101	103
6./III.	83	100	113	98	103	114	102	103	83	101
16./II.	83	94	106	106	100	97	93	107	107	107
Mittel	83·2	99·4	104·2	102·6	103·0	102·4	102·0	100·0	100·0	105·2
Inn. Durchm.	989	995	999	1000	1001	1001	1004	1002	1001	1008

Nr. 14.

24./XII.	103	101	111	118	120	111	105	98	75	58
30./III.	102	110	115	116	115	106	102	86	82	66
17./III.	104	110	118	107	117	103	101	95	87	58
6./III.	108	110	121	108	107	108	89	104	81	64
16./II.	103	112	98	123	103	117	113	91	68	72
Mittel	104·0	108·6	112·6	114·4	112·4	109·0	102·0	94·8	78·6	63·6
Inn. Durchm.	1003	1004	1003	1004	1005	1003	1000	998	990	990

Nr. 11.

Colonieen	98·2	100·4	110·4	104·2	108·8	101·8	104·6	100·2	82·2	89·2
Durchmesser	996	999	999	1001	1003	1004	1004	1001	993	1000

Nr. 12.

Colonieen	92·2	98·6	104·2	110·0	105·6	102·4	105·2	98·4	87·6	95·8
Durchmesser	993	996	999	1004	1003	1003	1001	999	998	1004

Nr. 13.

Colonieen	84·0	95·4	100·2	109·2	107·2	99·6	100·0	104·8	96·2	103·4
Durchmesser	994	996	998	1001	1001	1001	1002	999	999	1008

Nr. 16.

Colonieen	93·4	95·2	103·2	112·4	124·6	114·6	101·6	84·8	79·8	90·4
Durchmesser	997	996	999	1005	1011	1010	1005	992	986	999

Nr. 17.

Colonieen	102·0	120·6	120·0	111·0	111·8	110·8	98·4	80·8	62·4	82·2
Durchmesser	999	1000	1000	1004	1006	1008	1005	995	987	995

Nr. 18.

Colonieen	99·2	100·2	101·6	103·6	109·4	108·8	106·0	98·6	86·0	88·6
Durchmesser	997	997	998	1000	1003	1005	1005	1001	996	999

Nr. 20.

Colonieen	98·4	102·8	107·6	108·4	109·4	105·8	102·6	90·4	78·8	93·8
Durchmesser	997	997	1001	1003	1005	1004	1003	997	993	1000

Die Stellen, wo gezählt worden ist, sind durch einen senkrechten bew. horizontalen Strich markirt. In den typischen Röhrchen darf bei 4, 5, 6 und 7 nicht gezählt werden, weil sich hier stets eine Anhäufung von Gelatine findet, ebenso wenig bei 2 und 10 aus dem entgegengesetzten Grunde (eine Ausnahme bildet Ring 10 Röhrchen 17 mit einem inneren Durchmesser von 999 und 102·0 Colonieen). Weiter erkennt man, dass man im Kuppentheil bei 3 oder 4 bezw. zwischen beiden Ringen am sichersten darauf rechnen kann, eine Stelle ausgewählt zu haben, an der sich eine mittlere Menge von Colonieen finden wird (Ausnahme Röhrchen 13, wo sich im Ringe 3 noch 104·8 Colonieen finden). Im Pfropftheil ist die auszuwählende Stelle grösseren Schwankungen unterworfen und lässt sich nur behaupten, dass, je weiter der Durchmesser, desto näher zum Pfropf gezählt werden muss. Vor den 10 cm langen Röhrchen habe ich 12 cm lange, mit einem Umfang von 10 cm im Gebrauch gehabt, deren Quadratoberfläche 120 qcm betrug. Auch bei diesen wurden alle Quadrate durchgezählt, Reihenbeobachtungen angestellt und die Colonieen mit dem inneren Durchmesser für jeden einzelnen Ring verglichen. Als Beispiel führe ich Röhrchen Nr. 20 an:

Ringe . . .	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Colonieen .	86	81	82	99	105	112	126	130	109	85	87	98
Durchmesser	993	994	996	1000	1004	1005	1005	1004	1002	1001	995	1001

Die Curvenlinien der Colonieen und des Durchmessers schneiden gleichfalls die Mittellinie beim Uebergang des mittleren Theils in den Kuppen- und Pfropftheil und annähernd an denselben Stellen liegen Quadrate mit mittlerer Keimzahl also zwischen 3 und 4 und 8 und 9.

Weiter werden bei mir vielfach 12·5 cm lange Röhrchen mit 8 cm Umfang, deren Oberfläche wiederum 100 qcm beträgt, benutzt, doch ist meine Leere nicht so eingerichtet, dass ich den inneren Durchmesser und die Form des Querschnittes bestimmen konnte.

Ich führe daher nur die Abweichungen vom Mittel für die Colonieen in den 12 Ringen aus einer Beobachtungsreihe vom 16./II. an:

Ringe . . .	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Colonieen .	104	107	99	101	96	101	102	104	95	98	98	96

aus der hervorzugehen scheint, dass diese Röhrchen regelmässiger geformt sind, denn die Abweichungen vom Mittel sind geringer. Man könnte an drei Stellen darauf rechnen, Quadrate mit einer mittleren Coloniezahl anzutreffen und zwischen 2 und 3, 6 und 7 und 9 und 10 zählen; doch ist die Zahl der Beobachtungen für diese Röhrchen nicht gross genug, um

behaupten zu können, dass die Stellen mit mittlerer Keimzahl stets dieselben bleiben werden.

Weiter habe ich an einem 10 cm langen Röhrchen die Ausmessung mit der Leere von 0·5 zu 0·5 cm ausgeführt und gleichzeitig auch die Colonieen für je 0.5 qcm ausgezählt. Die Mittelzahlen aus fünf Beobachtungsreihen sind in Tabelle V zusammengestellt:

Tabelle V.

Nummer	Colonieen		Innerer Durchmesser	
	1/2 qcm	1 qcm	1/2 cm	1 cm
10	103 104	103·4	999 1000	999·5
9	109 107	108·1	1000 1000	1000·0
8	107 109	107·7	1000 1002	1001·0
7	116 123	119·8	1003 1006	1004·5
6	117 118	117·2	1008 1007	1007·5
5	108 111	109·6	1006 1005	1005·5
4	107 97	102·1	1003 1002	1002·5
3	87 87	87·0	999 996	997·5
2	77 71	74·0	992 988	995·0
1	75 67	71·2	989 995	992·0

Das Röhrchen gehört zu denjenigen mit engem Pfropftheil und relativ weitem Halstheil, daher zwischen 3 und 4 und bei 10 gezählt werden muss, um Quadrate mit mittlerer Coloniezahl zu finden. Die Curvenlinien schneiden nur im Kuppentheil die Mittellinie, verbleiben dann über derselben und nähern sich erst am Ende des Röhrchens wiederum letzterer. Da die mühsame Arbeit des Ausmessens keinerlei Resultate ergab, die nicht auch beim Ausmessen von 1 cm zu 1 cm erlangt worden waren, so habe ich den Versuch nicht wiederholt.

Wenn auch das Centrifugiren keine vollkommen gleichmässige Vertheilung der Gelatine auf die zehn Ringe des Röhrchens bewirkt, so ist doch ein Fortschritt zum Besseren beim Vergleich mit den mit der Hand gedrehten Röhrchen nicht zu verkennen, wie aus folgendem Beispiel zu ersehen.

An zwei Röhrchen, Nr. 7 und 2, habe ich zunächst aus einer Reihe von Beobachtungen die Vertheilung der Colonieen auf die zehn Ringe nach dem Centrifugiren ermittelt und dieselben Röhrchen sodann gleichfalls in den Rotationsapparat gebracht, jedoch die Drehung nicht mit dem Riemen, sondern mit den Fingern besorgt. Schon mit blossem Auge liess sich eine weniger gleichmässige Vertheilung der Gelatine erkennen. die Stellen, wo sich eine Anhäufung der Gelatine bezw. der Keime fand, sind unterstrichen.

Tabelle VI.

Vertheilung der Colonieen nach Ringen.

Nr. 7	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Centrifugirt	100	103	110	114	109	109	94	88	80	93
Mit den Fingern rotirt .	104	95	109	114	107	114	81	96	92	88
Innerer Durchmesser . .	997	999	1002	1007	1006	1001	997	996	994	1000
Nr. 2.										
Centrifugirt	95	104	108	109	114	115	116	103	74	62
Mit den Fingern rotirt .	91	100	105	99	91	128	106	108	93	87
Innerer Durchmesser . .	994	996	1000	1002	1003	1005	1010	1005	994	990
Nr. 1										
Centrifugirt	102	95	93	117	123	122	100	82	76	90
Mit den Fingern rotirt .	67	74	69	124	127	116	90	87	115	131
Innerer Durchmesser . .	996	993	994	1003	1010	1008	1003	1000	994	999

Zwischen der Vertheilung der Colonieen und dem inneren Durchmesser findet sich in den centrifugirten Röhrchen ein Parallelismus, in den mit den Fingern rotirten fehlt er. In Nr. 7 finden sich vier, in Nr. 2 drei Ringe und verändern dieselben in ein und demselben Röhrchen bei verschiedenen Versuchen ihre Stelle, so dass eine Vorherbestimmung der Quadrate, die gezählt werden sollen, unmöglich ist. Zehn Quadrate reichen daher nicht aus, um ein brauchbares Mittel zur Berechnung der Totalsumme der Keime im ganzen Röhrchen zu liefern, es müssen mehr Quadrate ausgezählt werden.

Da das Anfassen mit den Fingern möglicher Weise die Veranlassung gewesen war für das Auftreten der Gelatineanhäufung, stellte ich folgenden Versuch an: An mehreren Röhrchen wurde zunächst wiederum durch eine Reihe von Versuchen die Vertheilung der Colonieen festgestellt und sodann ein bestimmter, 3 cm breiter Theil des Röhrchens mit einem wollenen, aus kochendem Wasser entnommenen Lappen rasch umwickelt,

darnach das Röhrchen unter Eiswasser centrifugirt und die Colonieen in den einzelnen Ringen gezählt. Ich habe durchaus keinerlei Aenderung in der Vertheilung der Gelatine und keine Andeutung von Ringbildung auftreten sehen. Als Beleg mögen die Röhrchen 10, 7 und 2 (vergl. Tabelle V und VI) dienen und gebe ich die Verhältnisszahlen nur für den umwickelten Theil des Röhrchens wieder:

	Nr. 10			Nr. 7			Nr. 2		
	5	4	3	8	7	6	7	6	5
Vor dem Umwickeln	109·6	102·1	87·0	110	114	109	109	114	115
Umwickelt	115·0	96·0	82·0	100	113	108	104	115	120

Eine grosse Reihe von Belegen könnte ich endlich auch noch dafür beibringen, dass die Reibung an den Unterstützungspunkten oder am Riemen gar keinen Einfluss auf die Vertheilung der Gelatine im Röhrchen gehabt hat, doch genügt es, darauf hinzuweisen, dass der Transmissionsriemen am Ringe 5 anfasste und die Unterstützungspunkte durch die Träger auf die Ringe 9 und 2 fielen.

Komme ich nun noch einmal auf die Frage zurück, wo gezählt werden muss, so lässt sich nur sagen, dass als bestimmender Factor für die Vertheilung der Gelatine im Röhrchen der innere Durchmesser anzusehen ist, dass aber noch andere Momente eine so grosse Rolle spielen, dass dieser Einfluss wesentlich modificirt und verdeckt wird. Eine für alle Röhrchen zutreffende Vorherbestimmung dieser Stellen ist daher nicht möglich.

Einen weiteren Einblick in die Vertheilung der Gelatine im Röhrchen erhält man auch, wenn man die zehn neben einander liegenden einen Streifen bildenden Quadrate berücksichtigt, die zusammen eine gleich grosse Oberfläche besitzen, wie jeder der Ringe, von denen bisher die Rede gewesen. Die zehn Summanden habe ich wiederum mit dem = 100 gesetzten Mittel verglichen. Auch diese Verhältnisszahlen weichen mehr oder weniger vom Mittel nach beiden Seiten ab und wiederholt sich das oben erwähnte Gesetz, dass dem grösseren Durchmesser die grössere Colonieenzahl und umgekehrt entspricht, und weiter zeigt es sich auch hier, dass innerhalb beider Erscheinungen (Durchmesser und Colonieen) nur eine Aehnlichkeit jedoch keine Congruenz besteht, insofern die Anhäufung der Colonieen relativ grösser, bezw. kleiner ist, als dem Durchmesser entsprechend zu erwarten wäre. Weiter zeigt es sich beim Vergleich einzelner Röhrchen mit einander, z. B. Nr. 11 und 16, Tabelle VII, dass die Differenz in der Colonienzahl um so grösser ausfällt, je grösser die Differenz zwischen kleinem und grossem Durchmesser ist (vgl. auch Tab. IX).

In Tabelle VII stelle ich zunächst für Röhrchen 11 und 16 die Verhältnisszahlen für die Colonieen in fünf Versuchsreihen zusammen, aus denen je ein Mittel für die zehn Durchmesser gezogen ist.

Tabelle VII. Vertheilung der Colonieen nach Streifen.

Nr. 11.

Durchmesser	gross	mittel	klein	mittel		gross	mittel	klein	mittel	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
24./XII.	106	99	97	91	97	103	106	97	104	100
30./III.	105	104	95	104	103	104	97	98	91	99
17./III.	98	105	103	99	106	91	102	95	95	106
6./III.	104	90	101	118	95	101	102	94	90	105
16./II.	105	99	90	99	95	106	93	107	95	111
Miittel	103·6	99·4	97·2	102·2	99·2	101·0	100·0	98·2	95·0	104·2
+ (5—9)	101·0	100·0	98·2	95·0	104·2					
Mittel	102·3	99·7	97·7	98·6	101·7	Differenz 4·6 Procent.				

Nr. 16.

24./XII.	108	96	79	84	118	124	103	89	96	103
30./III.	111	104	90	79	113	118	99	84	91	111
17./III.	114	112	87	85	112	106	93	87	102	102
6./III.	115	107	89	82	113	107	88	98	101	100
16./II.	111	108	78	90	105	116	97	97	96	102
Mittel	111·8	105·4	84·6	84·0	112·2	114·2	96·0	91·0	97·2	103·6
+ (5—9)	114·2	96·0	91·0	97·2	103·6					
Mittel	113·0	100·7	87·8	90·6	107·9	Differenz 25·2 Procent.				

Da die bei 0 und 5, 1 und 6 u. s. w. gezählten Colonieen an den beiden Polen ein und desselben Durchmessers liegen, so habe ich beide Zahlen in der untersten Reihe von Tabelle VII addirt und aus ihnen wieder das Mittel gezogen. Die Differenz zwischen der Colonieenzahl im grössten und kleinsten Durchmesser beträgt bei Nr. 11 4·6 Procent, bei Nr. 16 25·2 Procent, die Differenz zwischen dem grossen und kleinen Durchmesser dagegen nur 5 p. m., bezw. 28 p. m. (Tab. IX). Demnach ist der Unterschied in der Colonieenzahl zehnmal grösser als entsprechend dem Durchmesser zu erwarten war.

In Tabelle VIII habe ich für die übrigen acht Röhrchen nur die durch Addition der an beiden entgegengesetzten Polen gelegenen Colonieen in ihrer Abweichung vom Mittel und die Differenz der Colonieen zwischen grossem und kleinem Durchmesser in der letzten Spalte notirt und endlich in Tabelle IX für alle zehn Röhrchen einerseits die absoluten wie relativen Grössen für den mittleren grossen und mittleren kleinen Durchmesser, andererseits die Differenz in der Colonieenzahl für den grossen und kleinen

Tabelle VIII.

Vertheilung der Colonieen auf die Durchmesser.

Durchmesser	gross	mittel	klein	mittel		Differenz
Mittel aus 5 Beobachtg.	0 + 5	1 + 6	2 + 7	3 + 8	4 + 9	
Nr. 12	105·8	96·2	90·0	100·9	107·1	17·1 Proc.
„ 13	106·6	93·7	97·0	100·5	102·2	12·9 „
„ 14	107·3	102·2	96·6	91·0	102·9	16·3 „
„ 15	102·8	97·0	95·8	98·8	105·6	9·8 „
„ 17	101·2	105·3	100·7	98·0	94·8	10·5 „
„ 18	107·2	101·5	98·1	92·6	100·6	14·6 „
„ 19	103·6	100·3	98·4	98·2	99·5	5·4 „
„ 20	105·0	99·0	95·4	98·3	102·3	9·6 „

Durchmesser zusammengestellt und für beide Reihen je nach der Grösse eine Stufenleiter notirt. In beiden Reihen ist die Platznummer der Röhrchen dieselbe, d. h. je grösser die Differenz in den Durchmessern eines Röhrchens desto bedeutender weichen die Colonieen nach beiden Seiten vom Mittel ab.

Tabelle IX.

Nummer	Durchmesser				im Mittel		Colonieen	
	Absolute Zahl		Relative Zahl Mittel = 1000		Differenz	Reihenfolge	Differenz	Reihenfolge
	gross	klein	gross	klein	p. M.		Procent	
11	30·98 cm	30·82	1002	997	5	1	4·6	1
12	31·04	30·39	1010	990	20	9	17·1	9
13	31·05	30·78	1004	996	8	4	12·9	6
14	31·10	30·46	1010	990	20	8	16·3	8
15	31·04	30·68	1006	994	12	5	9·8	4
16	31·31	30·47	1014	986	28	10	25·2	10
17	31·01	30·62	1006	994	12	6	10·5	5
18	31·22	30·79	1007	993	14	7	14·6	7
19	31·15	30·98	1003	997	6	2	5·4	2
20	30·85	30·61	1004	996	8	3	9·6	3
8	31·34	30·78	1010	990	20		30·0	

Diese Abweichungen fallen noch grösser aus, wenn man entsprechend der Drehung der grossen und kleinen Durchmesser, in Form einer Spirale zehn Quadrate am Gläschen abzählt. Schreitet man beim Zählen in gerader Linie von der Kuppe bis zum Pfropf vor und beginnt man an der Kuppe in einem grossen Durchmesser, so wird man an dem Pfropftheil meist in einem kleinen Durchmesser endigen, denn die Drehung der Durchmesser beträgt oft 90°. In Folge dieses Umstandes muss sich der Unterschied in der Menge der gezählten Colonieen in den verschiedenen Durchmessern ausgleichen. In seltenen Fällen wie bei Nr. 8 Tabelle IX, wo sich die Durchmesser fast gar nicht drehen, da betrug bei einer Differenz von 20 p. m. zwischen grossem und kleinem Durchmesser die Differenz in den Colonieen 30 Proc. Aus Tabellen VII und VIII ist ersichtlich, dass die grossen und kleinen Durchmesser, d. h. die Anhäufung, bezw. Verminderung der Gelatine senkrecht auf einander stehen, wie sich dieses auch schon bei dem Ausmessen der Durchmesser vermittelst der Leere ergeben hatte, nur Röhrchen 13 macht eine Ausnahme, indem die kleinste Zahl der Colonieen neben der grössten zu liegen kommt. Weiter erkennt man, dass die Gelatineanhäufung, die in den meisten Fällen bei 0 + 5 liegt, sowohl nach 4 + 9, bezw. 1 + 6 hinüberrücken kann, in welchem Fall auch die geringste Gelatinemenge sich nach derselben Seite verschoben zeigt.

Zum Schluss füge ich noch Tabelle X hinzu, um die Vertheilung der Colonieen auf die 10 × 10 Felder eines Röhrchens vorzuführen. Die absoluten Zahlen entsprechen den 100 Quadraten, welche in den 5 Versuchsreihen in Nr. 15 gezählt worden sind. Die Summe der absoluten Zahlen ist für jede Beobachtungsreihe = 10 000 gesetzt, so dass bei ganz gleicher Vertheilung der Gelatine im ganzen Gläschen in jedem Quadrat 100 Colonieen hätten gezählt werden müssen.

Die fünf senkrecht über einander stehenden Zahlen sind Verhältnisszahlen und die rechts nebenbei verzeichnete ist das Mittel aus den fünf Beobachtungen. Abweichungen vom Mittel finden sich in jedem der 100 Quadrate. Die Maxima wie Minima in den senkrechten wie horizontalen Reihen folgen den früher erwähnten Gesetzen über die Vertheilung der Gelatine in den einzelnen Ringen und Streifen je nach dem Durchmesser. Die geringe Differenz von 1000·2, bezw. 1000·3 anstatt 1000·0 als Mittel der vertikal wie horizontal addirten Summanden ist auf Fehler bei der Correctur der mit Hülfe von Logorithmen berechneten Verhältnisszahlen zu beziehen. Die horizontalen Summanden, den zehn Ringen entsprechend, zeigen bedeutendere Abweichungen vom Mittel als die senkrechten, welche den zehn Streifen angehören. Diese Erscheinung ist auf die oben erwähnte Drehung der Durchmesser zu beziehen, die einen

Nr. 15. Tabelle X. Vertheilung der Colonie

Nummer	10		9		8		7		6	
	77		88		112		120		74	
	94		89		83		103		109	
0	107	98·2	112	99·0	144	109·4	98	103·6	131	106·2
	125		113		113		86		80	
	88		93		95		111		137	
	80		92		101		120		100	
	94		78		68		78		94	
1	88	82·4	88	92·8	98	89·0	93	104·6	102	106·0
	92		104		83		123		120	
	58		102		95		109		114	
	64		83		69		84		108	
	68		52		103		109		68	
2	51	64·8	88	84·8	74	87·8	88	94·8	102	98·8
	80		92		86		110		107	
	61		109		107		83		109	
	83		86		120		118		89	
	83		94		89		57		99	
3	84	88·4	116	101·6	121	111·2	102	99·0	93	95·0
	92		131		140		104		92	
	100		81		86		114		102	
	97		108		114		111		98	
	104		130		83		138		169	
4	102	103·2	102	112·6	70	109·6	84	113·0	107	125·0
	83		104		155		123		135	
	130		119		126		109		116	
	92		100		122		141		100	
	94		104		114		132		124	
5	98	88·4	93	95·2	77	102·4	150	133·6	112	116·2
	65		98		104		119		129	
	93		81		95		126		116	
	76		83		86		112		117	
	62		83		89		115		99	
6	74	72·4	107	94·8	56	93·8	102	113·6	108	111·4
	92		122		101		123		107	
	58		79		137		116		126	
	97		98		111		128		118	
	115		73		103		115		89	
7	60	83·4	84	81·4	102	100·4	126	122·2	136	107·0
	68		89		98		119		92	
	77		63		88		123		100	
	105		95		131		100		91	
	120		115		99		103		148	
8	84	105·6	84	97·0	130	109·2	116	114·0	116	121·0
	110		110		86		107		145	
	109		81		100		144		105	
	99		117		114		126		106	
	109		62		103		109		120	
9	70	99·8	107	104·6	130	104·6	150	119·6	142	119·8
	116		128		74		95		101	
	105		109		102		118		130	
Mittel aus den Ringen		88·7		96·4		101·7		111·8		110·6

auf die einzelnen Quadrate.

5		4		3		2		1		Mittel aus den Streifen
117		103		100		100		97		
103		141		83		84		103		
131	109·8	88	105·4	102	87·8	56	84·0	93	99·2	100·3
77		104		68		92		92		
121		91		86		88		111		
122		92		76		115		112		
99		138		68		52		124		
126	109·0	88	99·2	93	77·2	47	82·6	84	100·6	94·3
80		71		68		104		104		
118		107		81		95		79		
84		89		62		80		117		
109		138		89		84		169		
126	106·6	152	112·4	88	88·0	75	73·2	65	106·2	91·7
86		83		99		53		83		
128		100		102		74		97		
108		80		72		101		95		
94		120		63		90		120		
154	109·0	75	91·0	84	76·6	98	95·2	93	98·8	96·6
89		80		71		110		86		
100		100		93		77		100		
108		86		82		103		108		
89		94		148		90		103		
98	108·8	127	98·8	93	107·2	121	95·0	116	106·0	107·9
135		71		120		89		92		
114		116		93		72		111		
123		118		100		106		104		
83		132		83		78		103		
136	110·6	98	110·8	93	95·0	65	83·4	154	116·8	105·2
120		113		104		89		107		
91		93		95		79		116		
117		117		86		101		84		
148		73		89		103		83		
93	114·0	102	117·4	88	91·4	70	93·8	144	95·4	99·8
98		163		111		104		80		
114		132		83		91		86		
123		106		103		75		90		
109		132		94		42		109		
88	116·6	164	125·6	88	90·8	75	73·2	116	97·4	99·8
117		129		74		107		89		
146		97		95		67		83		
104		97		82		94		104		
115		103		89		84		78		
107	102·8	107	103·0	88	86·0	88	79·4	84	94·4	101·2
95		89		90		68		104		
93		119		81		63		102		
94		125		74		117		90		
193		89		104		73		89		
93	116·6	107	106·0	61	78·8	84	91·4	84	92·6	103·4
101		116		83		74		95		
102		93		72		109		105		
										1000·2
	110·4		107·0		87·9		85·1		100·7	1000·3

ausgleichenden Einfluss ausübt. Von den in den fünf Versuchsreihen gezählten 500 Quadraten zeigen Abweichungen vom Mittel:

von	0 bis ± 10	Procent	. . .	37	Procent
„	± 10 „ ± 20	„	. . .	32	„
„	± 20 „ ± 30	„	. . .	15	„
„	± 30 „ ± 40	„	. . .	9	„
„	± 40 und mehr	„	. . .	7	„

Sowohl bei dem Auszählen der Colonieen in Ringen wie Streifen hat sich das übereinstimmende Resultat constatiren lassen, dass sich entsprechend den grösseren wie kleineren Durchmessern eine Vermehrung, bezw. Verminderung der Gelatine nachweisen liess, die jedoch den Durchmessern nicht congruent war, sondern recht bedeutend darüber hinausging. Zur Erklärung dürfte folgender Umstand vor Allem dienen. Hat man das mit flüssiger Gelatine gefüllte Gläschen in den Centrifugalapparat hinein gethan und liegt dasselbe horizontal, so sieht man die Gelatine mehr oder weniger weit in die Kuppe hineinragen. Wird das Röhrchen darauf centrifugirt, so zieht sich die Gelatine aus der Kuppe in den cylindrischen Theil zurück und misst der erstarrte Cylinder 10 cm, während die Flüssigkeit etwa 10·7 cm mass, ebenso scheint auch am Halse sich die Gelatine etwas gegen den mittleren Theil des Röhrchens zurückzuziehen, doch ist die Dislocation hier geringer, da sich das Röhrchen im Pfropftheil rascher verjüngt, indem die Ränder steiler abfallen als an der Kuppe. Die aus diesen Theilen verdrängte Gelatine scheint nun nicht in den zunächst liegenden Ring 1 zu gelangen auch nicht einmal im Kuppentheil des Cylinders zu bleiben, denn in diesen Ringen finden wir noch weniger Colonieen, als entsprechend ihrem Durchmesser zu erwarten war, sondern in den mittleren Theil des Röhrchens zu gelangen, wo wir ja beständig eine Anhäufung der Gelatine angetroffen haben, welche über den entsprechenden Durchmesser hinausgeht. Hiermit stimmt eine andere Erscheinung überein. Lässt man das Rotiren des Gläschens ausserhalb der Wasserwanne ausführen, so dass man die Bewegung der Gelatine im Innern des Gläschens verfolgen kann, so gewahrt man, sobald die Centrifugalkraft zu wirken anfängt, eine wellenförmige Erhebung im centralen Theil des Gläschens entstehen, welche meistentheils zu beiden Seiten des Transmissionsriemens gelagert ist, manchmal aber auch aus zwei gesonderten Lappen zu beiden Seiten des Riemens besteht, endlich kann sich die Erhebung bald mehr auf der Seite der Kuppe bald wieder mehr auf der Seite des Propfes zeigen. Setzt man das Rotiren fort, so glättet sich diese Erhebung immer mehr und mehr, schwindet zunächst im Halstheil und ist zuletzt mit dem Auge keine Ungleichmässigkeit in der Ver-

theilung der Gelatine zu bemerken. So erklärt sich die Anhäufung der Gelatine im mittleren Theil des Röhrchens. 0·5 ccm Gelatine, die aus der Kuppe durchs Centrifugiren entfernt wird, würde vollauf genügen, um die Anhäufung der Colonieen im centralen Theil zu erklären. Durch die Ansammlung der Gelatine erklärt sich auch noch eine andere Erscheinung. Beim Durchzählen der zehn Streifen findet man häufig, dass sich auf der einen Hälfte des Gläschens von 0 bis 4 incl. mehr Gelatine vorfindet, wie auf der anderen 5 bis 9 incl. z. B. in Nr. 19 vom 30./III:

Streifen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Colonieen	105	103	100	109	104	94	97	98	94	96.

Die aus der Kuppe verdrängte Gelatine wird sich in den meisten Fällen allmälich über die Oberfläche des ganzen Röhrchens vertheilen, wird sie aber schon dickflüssig, ehe sie sich gleichmässig vertheilt hat, so kann sie möglichenfalls nur eine Hälfte oder nur einen Quadranten in dickerer Schicht bedecken, in welchem Fall dann eine Vermehrung der Colonieen an der entsprechenden Stelle gefunden werden müsste.

Weiter hat mich die Beobachtung belehrt, dass sich die wellenförmige Erhebung in verschiedenen Röhrchen in verschiedener Breite zeigt, aber auch in ein und demselben Röhrchen ändert sich die Breite wie die Stelle der Erhebung in verschiedenen Versuchsreihen. Dadurch erklärt es sich, warum sich der Ueberschuss von Gelatine in ein und demselben Röhrchen nicht bei allen Versuchsreihen vollkommen deckt. In Nr. 16 (vgl. Tab. IV) habe ich den zungenförmigen Lappen am häufigsten bei Ring 8, 7, 6. in Nr. 17 bei 9, 8, 7, in Nr. 19 bei 4, 3, 2, in Nr. 20 bei 7, 6, 5 beobachtet. Nr. 19 gehört zu den atypischen Röhrchen mit weiter Kuppe und dürfte die mehr ausnahmsweise im Kuppentheil auftretende Anhäufung der Gelatine auf diese Eigenthümlichkeit des Gläschens zurückzuführen sein. Nr. 16 und 20 gehören zu den typischen Röhrchen und scheint sich die Anhäufung der Gelatine bei diesen Röhrchen am häufigsten im centralen Theil auszubilden. Nr. 17 gehört auch zu den typischen Röhrchen, doch fällt beim graphischen Aufzeichnen der geringe Parallelismus zwischen der Linie der Colonieen und des inneren Durchmessers im Ringe 9 und 8 auf, wo sich in allen fünf Versuchsreihen eine unerwartet starke Anhäufung von Gelatine vorfand. Nach Analogie der anderen Röhrchen dürfte auch hier kein Zufall, sondern eine Besonderheit im Gläschen, welche möglicher Weise beim Erhitzen des Halstheils während des Umformens desselben zu Stande kam, als Ursache angenommen werden und wird diese Besonderheit wahrscheinlich in einer Erweiterung bestehen. Eine ähnliche Erklärung dürfte auch für Nr. 11 herbeigezogen werden, denn im Ring 8 findet sich eine gleichfalls mit dem Durchmesser nicht

übereinstimmende Gelatineanhäufung. Ueberhaupt dürfte die in allen Röhrchen im Pfropftheil beobachtete relative Anhäufung von Gelatine dadurch zu erklären sein, dass bei allen Röhrchen während des Erhitzens zum Behuf der Umformung des Halses eine, wenn auch nur äusserst geringe Verdünnung der Wandung mit gleichzeitiger Erweiterung des inneren Durchmessers zu Stande gekommen ist.

Einen Einfluss auf die ungleichmässige Vertheilung der Gelatine auf die einzelnen Ringe äussert auch, wenn gleich in viel geringerem Grade als ich erwartet hatte, die Verrückung des Gläschens aus der horizontalen Lage (vgl. Tab. III, Nr. 15 letze Zeile „falsche Einstellung des Röhrchens"). Der Versuch wurde am 28./I. (vgl. Tab. I) ausgeführt und den zehn Röhrchen absichtlich eine solche Lage gegeben, dass die Gelatine bei einzelnen im Kuppentheil, bei anderen im Pfropftheil in dickerer Schicht angehäuft war. In Nr. 15 stand der Kuppentheil tiefer, so dass bereits mit blossem Auge die ungleichmässige Vertheilung zu bemerken war. Beim Vergleich der Verhältnisszahlen in beiden Reihen ist nur im ersten Ringe eine deutliche, im zweiten eine geringe Zunahme, im dritten bereits eine Abnahme zu bemerken und doch stand noch im dritten Ringe die Gelatineschicht weit höher, als bei wagerechter Einstellung möglich gewesen wäre. Auch aus dem Halstheil, falls dieser beim Versuch tiefer eingestellt worden war, wurde die Gelatine durchs Centrifugiren grössten Theils entfernt. Ganz anders verhielt sich ein Röhrchen, welches, aus der horizontalen Lage gebracht, mit den Fingern rotirt wurde (vgl. Tab. VI, Nr 1). Zu einer deutlichen ringförmigen Anhäufung der Gelatine kam es nicht, aber in den drei letzten Ringen (3, 2, 1) fand sich eine sehr bedeutende Vermehrung, in den drei ersten Ringen (10, 9, 8) eine sehr deutliche Verminderung der Gelatine, bezw. der Colonieen.

Da ich durch vorliegende Studie bewiesen zu haben glaube, dass die ungleichmässige Vertheilung der Gelatine beim Centrifugiren eine Folge der unregelmässigen Form der Gläschen ist, so konnte ich die Versuche abbrechen und würde es sich nur in dem Fall lohnen dieselben von Neuem aufzunehmen, falls es mir gelingen sollte, Röhrchen zu beschaffen, deren cylindrischer Theil von der Kuppe bis zum Halse denselben inneren Durchmesser bei vollkommener Kreisform des Querschnittes besitzen würden. Weiter müsste statt der halbkugeligen Kuppe ein mehr flacher Boden, wie bei einem Becherglase vorhanden sein und endlich bei der Halseinschnürung die Wände steil abfallen. Bei so beschaffenen Gläschen würde das zeitraubende Ausmessen mit der Leere fortfallen, mit Hülfe der Centrifuge würde man eine aufgerollte Platte erhalten mit voraussichtlich ganz gleichmässig dicker Gelatineschicht. Dann, glaube ich, müsste es ganz gleichgültig sein, an welcher Stelle gezählt werden würde, ebenso

würde eine geringere Zahl von Quadraten schon genügen, um ein Mittel zu erlangen, welches allen Anforderungen entsprechen müsste. Solch' ein Röhrchen würde auch bei verflüssigenden Colonieen den grossen Vortheil bieten, dass man zu einer Zeit noch quantitative Bestimmungen vornehmen könnte, wo sie gegenwärtig nicht mehr zulässig sind, denn wenn auch nur ein im oberen Streifen gelagertes Quadrat durch die verflüssigenden Colonieen nicht lädirt worden wäre, so könnte es zum Zählen benutzt werden, während gegenwärtig die Quadrate an verschiedenen Stellen des Gläschens ausgewählt werden müssen, um die ungleichmässige Vertheilung der Colonieen auszugleichen.

Die zehn Quadrate, welche ich in den centrifugirten Röhrchen zum Auszählen wähle, liegen in den vorher erwähnten Ringen und zähle ich in jedem je fünf Quadrate, indem ich im Pfropf — wie im Kuppentheil immer einen Streifen überspringe, also in dem einen Ringe entsprechend Streifen 0, 2, 4, 6 und 8, in dem anderen bei 1, 3, 5, 7 und 9.

Als Resultate dieser Studie möchte ich hervorheben:

1. Die Vertheilung der Keime in Erde und auch in gut geschütteltem Wasser ist eine gleichmässige, sofern Abweichungen bis zu 3 Procent bei einer quantitativen Bestimmung zugelassen werden, denn nach strengen Lehren der Wahrscheinlichkeitsrechnung ist dieser Betrag von 3 Procent Abweichung gerade von der Grösse, wie er bei einer völlig zufälligen Vertheilung zu erwarten ist.[1]

2. Das Centrifugiren bedingt eine gleichmässigere Vertheilung der Gelatine im Röhrchen, als dieses beim Rotiren mit der Hand erreicht werden kann, auch wird der unvermeidliche Fehler in der Vertheilung der Gelatine bei nicht vollkommen horizontaler Lagerung des Röhrchens besser ausgeglichen.

3. Differenzen in den Mittelzahlen von mehr als ± 4 Procent, die aus Gläschen berechnet waren, welche mit dem Finger rotirt waren, können durch Eigenthümlichkeiten des Versuchsglases, oder fehlerhafte Lagerung während des Rotirens, bloss vorgetäuscht werden, indem die Quadrate zum Auszählen nicht an der richtigen Stelle gewählt wurden, oder zu wenig

---

[1] Wie mir Kenner der Wahrscheinlichkeitsrechnung sagen, ist Folgendes ein zweifelloses Resultat dieser Lehre: Wiederholt man 1000 mal je 100 Würfe „Schrift oder Adler", so wird man nahezu 500 Fälle finden, wo Schrift und Adler innerhalb 47 und 53 liegen und nahezu ebenso viel Fälle ausserhalb der genannten Grenze.

Quadrate berücksichtigt wurden. Ein abermaliges Durchzählen an einer anderen Stelle des Gläschens oder die Berücksichtigung einer grösseren Zahl von Quadraten würde die scheinbare Abweichung aufdecken.

4. Beim Centrifugiren lagert sich die Gelatine entsprechend der Grösse des inneren Durchmessers auf die Ringe, entsprechend der Form des Querschnittes auf die Streifen im Röhrchen, die Kuppe bleibt völlig unbedeckt.

5. Bei centrifugirten Röhrchen genügt ein Auszählen von 10 Procent aller im Röhrchen vorhandenen Quadrate zur Ermittelung des richtigen Mittels. Diese Quadrate müssen jedoch an der richtigen Stelle ausgewählt sein.

6. Beim Centrifugiren der gewöhnlich im Handel vorkommenden Reagensgläser werden die Quadrate zum Auszählen beim Uebergang des mittleren Theils in die beiden Endtheile liegen und werden die aus solchen Gläschen berechneten Totalsummen um so besser übereinstimmen, je regelmässiger die Gestalt der Gläschen ist.

7. Der Hauptfehler der käuflichen Reagensgläser besteht darin, dass sich

a) ihr innerer Durchmesser im Verlaufe des Röhrchens ändert,
b) dass der Querschnitt keinen Kreis, sondern ein Oval darstellt,
c) dass alle Röhrchen eine Drehung um ihre Längsaxe besitzen.

Alle drei Fehler werden aller Wahrscheinlichkeit nach während des Zuschmelzens der Kuppe zu Stande gebracht.

8. Bei Röhrchen mit sich gleich bleibendem inneren Durchmesser, kreisförmigem Querschnitt, flachem Boden und steil verengtem Halse müsste die Vertheilung der Gelatine nach dem Centrifugiren eine völlig gleichmässige in allen Theilen des Röhrchens sein und könnte das Auszählen von Quadraten an jeder beliebigen Stelle des Röhrchens erfolgen und müsste eine geringere Zahl von Quadraten zur Berechnung des Mittels genügen.

Periatz, im Juli 1893.

Nachtrag.

Aus der Sommerfrische zurückgekehrt, wollte ich noch einen Versuch machen, den störenden Einfluss der Gelatineanhäufung in der Kuppe zu eliminiren. Ich liess mir durch Hrn. Mechaniker Breeks die Kuppe meiner bisher benutzten Gläschen umformen. Nachdem das Glas in der Kuppe flüssig geworden war, stülpte sich dieser Theil nach innen um, so dass der Kuppentheil jetzt dem Boden einer Flasche glich. Da mehrere Gläschen dabei verunglückt waren, konnte ich nicht dieselben Röhrchen wie bisher benutzen, immerhin wurden zehn, wie früher angegeben, ausgerollt und durchgezählt. Da sich im Quadratcentimeter ca. 100 Colonieen fanden, nahm das Auszählen viel Zeit in Anspruch, gleichzeitig begann in Dorpat die Cholera, die mich gleichfalls in meiner freien Zeit beschränkte, so dass das Resultat dieser Versuchsreihe erst jetzt gezogen werden konnte.

Indem ich aus fünf Röhrchen von ähnlichem Durchmesser ein Mittel, sowohl für den inneren Durchmesser, wie die Colonieen bestimmte, suchte ich die zufälligen Abweichungen im einzelnen Röhrchen möglichst zu eliminiren. Darnach entwarf ich die graphische Darstellung Nr. 2 S. 533 dieser Arbeit. Die vor dem Umformen ermittelte Colonieenzahl weicht kaum von der nach dem Umformen ab: die Anhäufung im Centrum des Gläschens ist dieselbe geblieben, im Kuppentheil ist eine Abnahme nach dem Umschmelzen zu bemerken, die wohl auf eine Verengerung des inneren Durchmessers während des Glühens zu beziehen sein dürfte.

Da bei diesen umgeformten Röhrchen die Gelatine während des Centrifugirens nicht aus der Kuppe herausgeschleudert werden konnte, weil ja die Kuppe fehlte, so müssen, wie schon früher erwähnt, noch andere Factoren ausser dem inneren Durchmesser auf die Vertheilung der Gelatine im Röhrchen bestimmend einwirken.

Ich bleibe daher bei meiner früheren Absicht, nur dann die Arbeit wieder aufzunehmen, falls ich Röhrchen erhalten könnte, welche die oben angegebenen Eigenschaften besitzen sollten.

December 1893.

WELLCOME
LIBRARY
INSTITUTE

28573364204